

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

---



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:**

102 50 743.0

**Anmeldetag:**

31. Oktober 2002

**Anmelder/Inhaber:**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim am Rhein/DE

(Vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG,  
Ingelheim am Rhein/DE)

**Bezeichnung:**

Neue Amid-Verbindungen mit MCH-antagonistischer  
Wirkung und diese Verbindungen enthaltende  
Arzneimittel

**IPC:**

C 07 C, A 61 K und A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 2. Oktober 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag



Scholz

## **Neue Amid-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Amid-Verbindungen, deren physiologisch verträglichen Salze und deren Verwendung als MCH-Antagonisten sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ferner sind solche Arzneimittel und ein Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung.

### **15 Hintergrund der Erfindung**

Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat in den letzten Jahrzehnten Obesitas begünstigt. Obesitas führt bei den Betroffenen unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität. Erschwerend kommt hinzu, dass Obesitas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare Herzerkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und Krankheiten, wie Arthritis oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Obesitas ein schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

Der Begriff Obesitas bedeutet einen Überschuss an adipösem Gewebe. In diesem Zusammenhang ist Obesitas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Adipositas zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Eine Abgrenzung zwischen normalen und an Obesitas leidenden Individuen ist letztlich nicht exakt möglich, jedoch steigt das mit Obesitas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit zunehmender Adiposität an. Aus Gründen der Vereinfachung werden

im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Obesitas  
5 leidend betrachtet.

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da Obesitas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung  
10 ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Obesitas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

15 Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche Glykoprotein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs)  
20 aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung  
25 metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch  
30 konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH knock out Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt

zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren über den  $G_{\alpha s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6]. Im Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, konnte bei Nagern bisher kein zweiter Rezeptor nachgewiesen werden. Nach Verlust des MCH-1R besitzen knock out Mäuse weniger Fettmasse, einen erhöhten Energieumsatz und bei fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH-MCH-1R Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit dem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

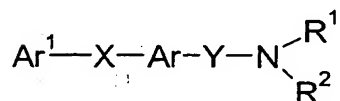
## Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.



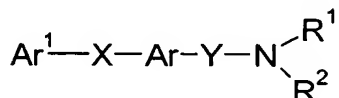
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

5 In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel



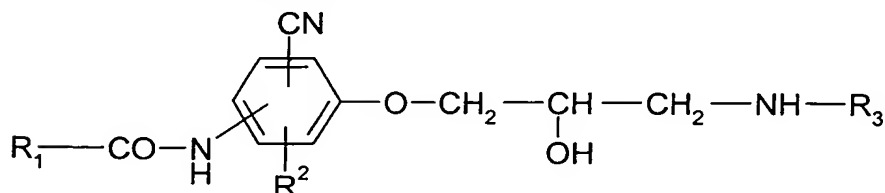
in der  $\text{Ar}^1$  eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann,  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und  $\text{R}^2$  mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

15 Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



in der  $\text{Ar}^1$  eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring,  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und  $\text{R}^2$  zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

25 In der EP 073 016 A1 (Boehringer Ingelheim) werden 1-Aryloxy-3-alkylamino-2-propanole der allgemeinen Formel



worin  $R_1$  u.a. Aryloxyalkylen bedeuten kann, zur Verwendung als Herz- bzw. Coronartherapeutica oder auch zur Senkung des Blutdrucks vorgeschlagen. Eine MCH-antagonistische Aktivität dieser Verbindungen wird dagegen nicht beschrieben.

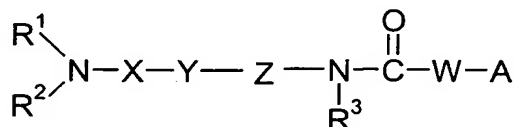
5

### Aufgabe der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Amid-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen. Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Obesitas und/oder Diabetes sowie von mit Obesitas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Amid-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

### Gegenstand der Erfindung

25 Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



30 in der

$R^1, R^2$  unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest  $R^{11}$  substituierte  $C_{1-8}$ -Alkyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-Gruppe oder ein gegebenenfalls mit dem Rest  $R^{12}$  ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

5

$R^1$  und  $R^2$  bilden eine  $C_{2-8}$ -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei  $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch  $-CH=N-$  oder  $-CH=CH-$  ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei  $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(=CH_2)-$  oder  $-NR^{13}-$  derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

10

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch  $R^{14}$  ersetzt sein können, und

15

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

20

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

25

$R^3$  H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-4}$ -Alkyl

X eine  $C_{1-8}$ -Alkylen-Brücke, in der

30

- eine  $-CH_2$ -Gruppe durch  $-CH=CH-$  oder  $-C\equiv C-$  ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei  $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(SO)-$ ,  $-(SO_2)-$ ,  $-CO-$  oder  $-NR^4-$  derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei die Brücke X mit  $R^1$  unter Einschluss des mit  $R^1$  und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

5

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche  $C_{1-4}$ -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

10

wobei ein C-Atom mit  $R^{10}$  und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen  $C_{1-6}$ -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

W

15

unabhängig voneinander eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe  $-CR^{6a}R^{6b}-O-$ ,  $-CR^{7a}=CR^{7c}-$ ,  $-CR^{6a}R^{6b}-NR^8-$ ,  $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$  und  $-NR^8-CR^{6a}R^{6b}-$ ,

Z

20

eine Einfachbindung,  $C_{1-4}$ -Alkylen, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen  $C_{1-4}$ -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können,

wobei ein C-Atom der Alkylen-Brücke mit  $R^{10}$  und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen  $C_{1-6}$ -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

25 Y

eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

wobei  $R^1$  mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit  $R^1$  und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

30

wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen oder

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- 5
- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
  - eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
  - eine Phenyl-Gruppe,
  - eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- 10
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
  - eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,
- 15

wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einen Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

20

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH<sub>2</sub>-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, -C(=CH<sub>2</sub>)-, -(SO)- oder -(SO<sub>2</sub>)-Gruppe ersetzt sein können, und

25

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C<sub>1-4</sub>-alkyl)-imino-, Methylen-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-methylen- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

30

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R<sup>21</sup> substituiert sein können,

- $R^4$  eine der für  $R^{17}$  angegebenen Bedeutungen,
- $R^{6a}, R^{6b}$  H,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $CF_3$ ,
- 5  $R^{7a}, R^{7b},$   
 $R^{7c}, R^{7d}$  H, F,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $CF_3$ ,
- $R^8$  H,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl,
- 10  $R^{10}$  Hydroxy,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl-,  
Amino,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-,  
Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-  
, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- $C_{1-3}$ -alkyl-, Amino- $C_{2-3}$ -alkoxy-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino-  
 $C_{2-3}$ -alkoxy-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{2-3}$ -alkoxy- oder Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-  
15  $C_{2-3}$ -alkoxy-,
- $R^{11}$   $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{2-6}$ -Alkynyl,  $R^{15}$ -O-,  $R^{15}$ -O-CO-,  $R^{15}$ -CO-O-,  $R^{16}R^{17}N$ -,  $R^{18}R^{19}N$ -  
CO- oder Cy-,
- 20  $R^{12}$  eine der für  $R^{20}$  angegebenen Bedeutungen,
- $R^{13}$  eine der für  $R^{17}$  angegebenen Bedeutungen,
- 25  $R^{14}$  Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $R^{15}$ -O-,  $R^{15}$ -O-CO-,  $R^{15}$ -CO-,  $R^{15}$ -CO-O-,  $R^{16}R^{17}N$ -,  
 $R^{18}R^{19}N$ -CO-,  $R^{15}$ -O- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{15}$ -O-CO- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{15}$ -CO- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{15}$ -  
CO-O- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{16}R^{17}N$ - $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{18}R^{19}N$ -CO- $C_{1-3}$ -alkyl oder Cy- $C_{1-3}$ -  
alkyl,
- 30  $R^{15}$  H,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Phenyl oder Phenyl-  
 $C_{1-3}$ -alkyl,
- $R^{16}$  H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{4-7}$ -Cycloalkenyl,  
 $C_{4-7}$ -Cycloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{2-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{2-3}$ -alkyl-  
, Amino- $C_{2-6}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino- $C_{2-6}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{2-6}$ -

alkyl- oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl-,

R<sup>17</sup> eine der für R<sup>16</sup> angegebenen Bedeutungen oder  
 Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,  
 5 C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-  
 amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl- oder  
 N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-

R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> unabhängig voneinander H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

R<sup>20</sup> Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- C<sub>1-3</sub>-  
 alkyl-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>22</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine der für R<sup>22</sup> angegebenen  
 Bedeutungen,

R<sup>21</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-  
 C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-  
 alkyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl, Carboxy,  
 C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, Phenylcarbonyl oder  
 Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl,

R<sup>22</sup> Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, Carboxy,  
 C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-  
 carbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-carbonyl,  
 C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Amino,  
 25 C<sub>1-4</sub>-alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, Phe-  
 nyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Acetylamino-,  
 Propionylamino-, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino-,  
 Phenylcarbonylmethylamino-, Hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-  
 Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl,  
 30 (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl,  
 Methylendioxy, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-  
 bedeuten,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in A, B, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>7d</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> bis R<sup>22</sup>, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere

- 5 Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- und
- 10 Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

15

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

mit der Maßgabe für den Fall, dass Y mit -CN substituiertes Phenylen,

- 20 X die Brücke -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, Z eine Einfachbindung, R<sup>1</sup> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> H bedeuten, W nicht die Bedeutung -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O- aufweist.

- Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der
- 25 einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere
- 30 Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Amid-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.



Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Amid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich einer Amid-Verbindung der Formel I, in der Y mit -CN substituiertes Phenylen, X die Brücke -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, Z eine Einfachbindung, R<sup>1</sup> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> H, W -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O- und A, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> die angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Salze, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich einer Amid-Verbindung der Formel I, in der Y mit -CN substituiertes Phenylen, X die Brücke -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, Z eine Einfachbindung, R<sup>1</sup> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> H, W -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O- und A, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> die angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Salze, als MCH-Antagonist, insbesondere als MCH-1R Antagonist.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich einer Amid-Verbindung der Formel I, in der Y mit -CN substituiertes Phenylen, X die Brücke -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, Z eine Einfachbindung, R<sup>1</sup> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> H, W -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O- und A, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> die angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Salze, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, einschließlich exogenem Obesitas, hyperinsulinärem Obesitas, hyperplasmischem Obesitas, hyperphysealem Adipositas, hypoplasmischem Obesitas, hypothyroidem

Obesitas, hypothalamischem Obesitas, symptomatischem Obesitas, infantilem Obesitas, Oberkörperobesitas, alimentärem Obesitas, hypogonadalem Obesitas, zentralem Obesitas sowie Bulimie, Anorexie und Hyperphagia, geeignet ist.

- 5 Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich einer Amid-Verbindung der Formel I, in der Y mit -CN substituiertes Phenylen, X die Brücke  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-$ , Z eine Einfachbindung,  $\text{R}^1$  einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  H, W  $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-\text{O}-$  und A,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{6b}$  die angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Salze, zur
- 10 Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Fortpflanzungsstörungen, Gedächtnisstörungen, Formen der
- 15 Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

- Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich einer Amid-Verbindung der Formel I, in der Y mit -CN substituiertes
- 20 Phenylen, X die Brücke  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-$ , Z eine Einfachbindung,  $\text{R}^1$  einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  H, W  $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-\text{O}-$  und A,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{6b}$  die angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Salze, zur
- Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit
- 25 Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, und Gonitis geeignet ist.

- 30 Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße Amid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Amid-Verbindungen und/ oder den entsprechenden Salzen, einschließlich einer Amid-Verbindung der Formel I, in der Y mit

5 -CN substituiertes Phenyl, X die Brücke -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, Z eine Einfachbindung, R<sup>1</sup> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> H, W -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O- und A, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> die angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Salze, ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe

10 zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben

15 gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

20 Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>7d</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> bis R<sup>22</sup>, die zuvor angegebenen Bedeutungen.

25 Vorzugsweise besitzt der Rest R<sup>3</sup> die Bedeutung H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt H oder Methyl, insbesondere H.

Bevorzugt bedeuten die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Carboxyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-

30 C<sub>2-4</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, Pyrrolidiny, Pyrrolidiny-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Piperidiny, Piperidiny-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und wobei der

Phenylrest ein- oder mehrfach mit dem zuvor definierten Rest  $R^{12}$  und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.

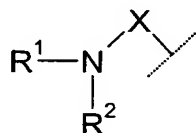
Besonders bevorzugt weist mindestens einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$ , ganz besonders

5 bevorzugt beide Reste, eine von H verschiedene Bedeutung auf.

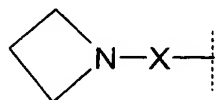
Weiterhin bevorzugt bilden  $R^1$  und  $R^2$  derart eine Alkylen-Brücke, dass  $R^1R^2N$ - eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit  $R^{13}$  substituiert ist, Morpholin und Thiomorpholin bedeutet, wobei gemäß der allgemeinen Definition von  $R^1$  und  $R^2$  ein- oder mehrere H-Atome durch  $R^{14}$  ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von  $R^1$  und  $R^2$  angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen

15 Gruppen Cy substituiert sein kann.

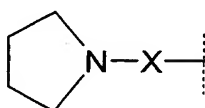
Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



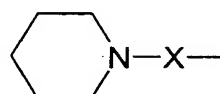
eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



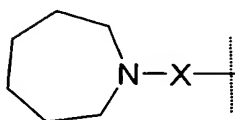
,



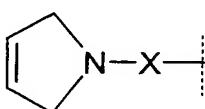
,



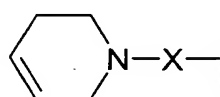
,



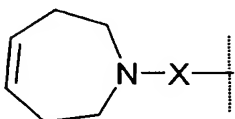
,



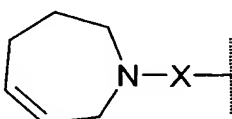
,



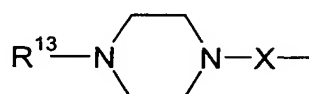
,



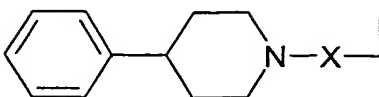
,



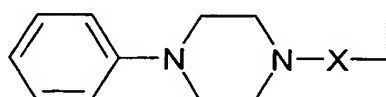
,



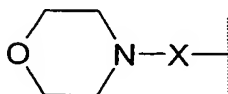
,



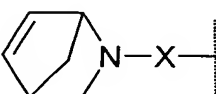
,



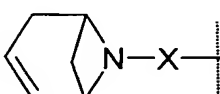
,



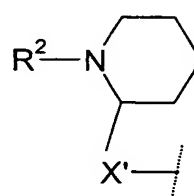
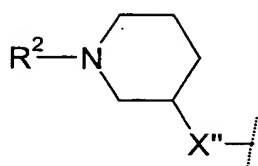
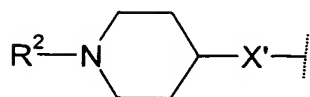
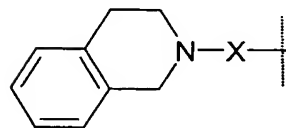
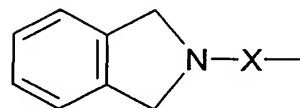
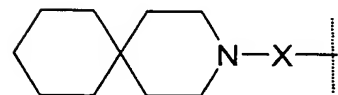
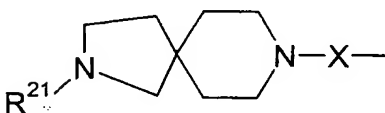
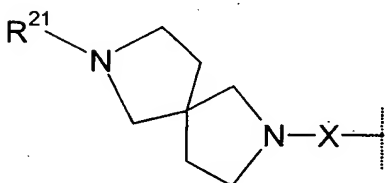
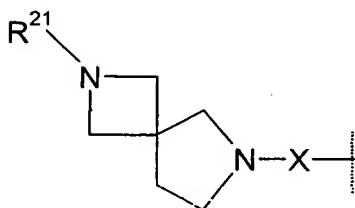
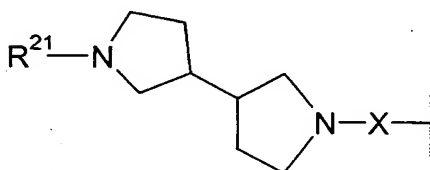
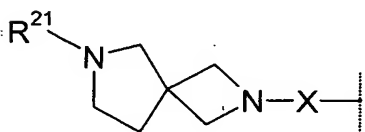
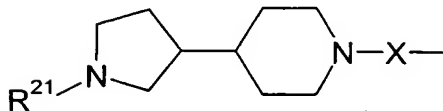
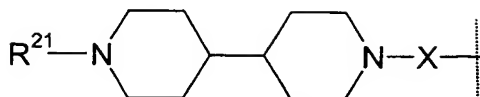
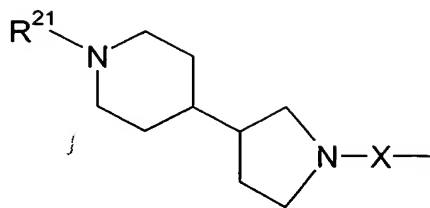
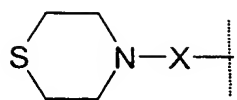
,

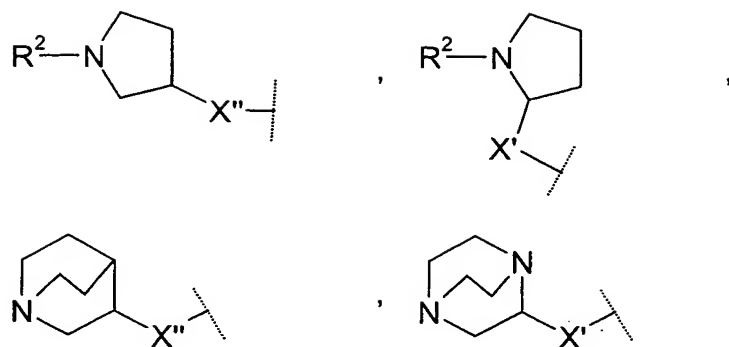


,



,





worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N- gebildeten Heterocyclus durch R<sup>14</sup> ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N- gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R<sup>20</sup>, im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

X', X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C<sub>1-3</sub>-Alkylen und

10 für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch -C<sub>1-3</sub>-Alkylen-O-, -C<sub>1-3</sub>-Alkylen-NH- oder -C<sub>1-3</sub>-Alkylen-N(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-, und

X'' zusätzlich auch -O-C<sub>1-3</sub>-Alkylen, -NH-C<sub>1-3</sub>-Alkylen oder  
 15 -N(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-C<sub>1-3</sub>-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X'' verbunden ist, auch -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-alkyl)- oder -O- bedeutet,

20 wobei in den zuvor für X', X'' genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit R<sup>10</sup>, vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl- und/oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

25 wobei in X', X'' unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome

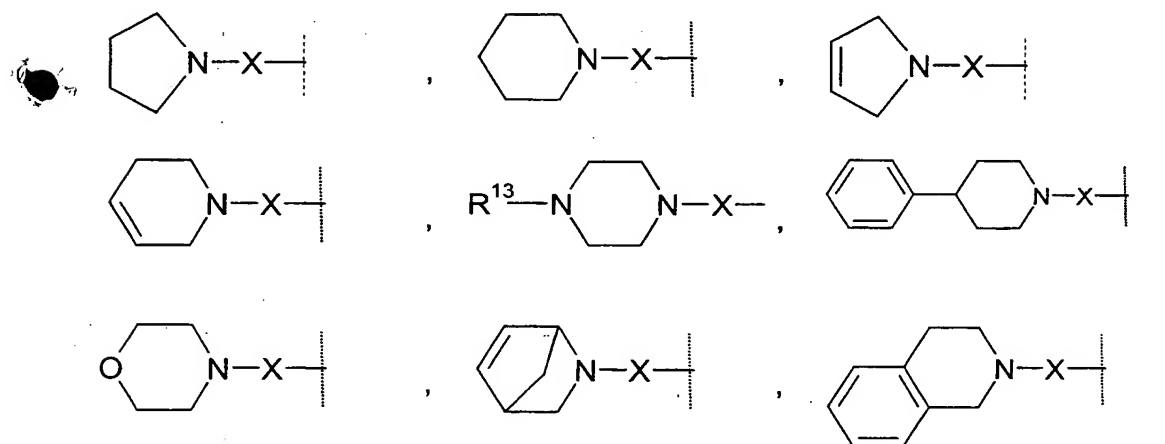
unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin  $R^2$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  und X die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

5

Ganz besonders bevorzugt besitzt die Gruppe  $R^1-N(R^2)-X$

eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildeten

Heterocyclus durch  $R^{14}$  ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe  $R^1R^2N$ -

gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann.

15 Ist in der Gruppe X eine  $-CH_2-$ -Gruppe der Alkylen-Brücke erfindungsgemäß ersetzt, so ist diese  $-CH_2-$ -Gruppe vorzugsweise nicht mit einem Heteroatom, einer Doppel- oder Dreifachbindung unmittelbar verbunden.

20 Vorzugsweise weist die Alkylen-Brücke X, X' oder X'' keine oder maximal eine Imino-Gruppe auf. Die Position der Imino-Gruppe innerhalb der Alkylenbrücke X, X' oder X'' ist vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe  $NR^1R^2$  oder einer anderen benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-

Atome nicht miteinander benachbart sind.

Bevorzugt bedeutet X eine unverzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke und

- 5 für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch  
-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, C<sub>2-4</sub>-Alkylenoxy oder C<sub>2-4</sub>-Alkylen-NR<sup>4</sup>-,

wobei die Brücke X mit R<sup>1</sup> unter Einschluss des mit R<sup>1</sup> und X verbundenen N-Atoms unter  
Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

10

wobei in X ein C-Atom mit R<sup>10</sup> und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder  
zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können und

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein-

- 15 oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach  
mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>10</sup> wie zuvor und nachstehend definiert sind.

- 20 Besonders bevorzugt bedeutet X -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>-CO- und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch  
-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder

- 25 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>-,

wobei die Brücke X mit R<sup>1</sup> unter Einschluss des mit R<sup>1</sup> und X verbundenen N-Atoms  
unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

- 30 wobei in X ein C-Atom mit R<sup>10</sup>, vorzugsweise einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,  
ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl- und/oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome  
unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-4</sub>-  
Alkyl-Resten substituiert sein können, und



wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

- 5 Ganz besonders bevorzugt bedeutet X für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ , das wie angegeben substituiert sein kann.

Die Gruppe X weist vorzugsweise keine Carbonyl-Gruppe auf.

- 10 Vorteilhafterweise weist die Gruppe X in der Bedeutung  $\text{C}_{2-4}$ -Alkylenoxy, insbesondere  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$  keinen Hydroxy-Substituenten auf.

- Bedeutet Y ein kondensiertes bicyclisches Ringsystem, so ist eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe X  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , insbesondere
- 15  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , die wie angegeben substituiert sein können.

Sind in der Gruppe X, X' oder X'' ein oder mehrere C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht unmittelbar mit einem weiteren Heteroatom benachbart.

- 20 Bevorzugt ist Z eine Einfachbindung,  $-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit F,  $\text{CH}_3$  oder  $\text{CF}_3$  und/oder einfach mit Cl substituiert sein können.

- 25 Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Z sind Einfachbindung,  $-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , insbesondere Einfachbindung.

- W bedeutet vorzugsweise  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NR}^8-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , worin jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit F,  $\text{CH}_3$  oder  $\text{CF}_3$  substituiert sein
- 30 können. In den zuvor genannten Bedeutungen  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  und  $-\text{CH}_2-\text{NR}^8-$  ist die Gruppe A vorteilhaft über ein C-Atom mit der Brücke W verbunden.

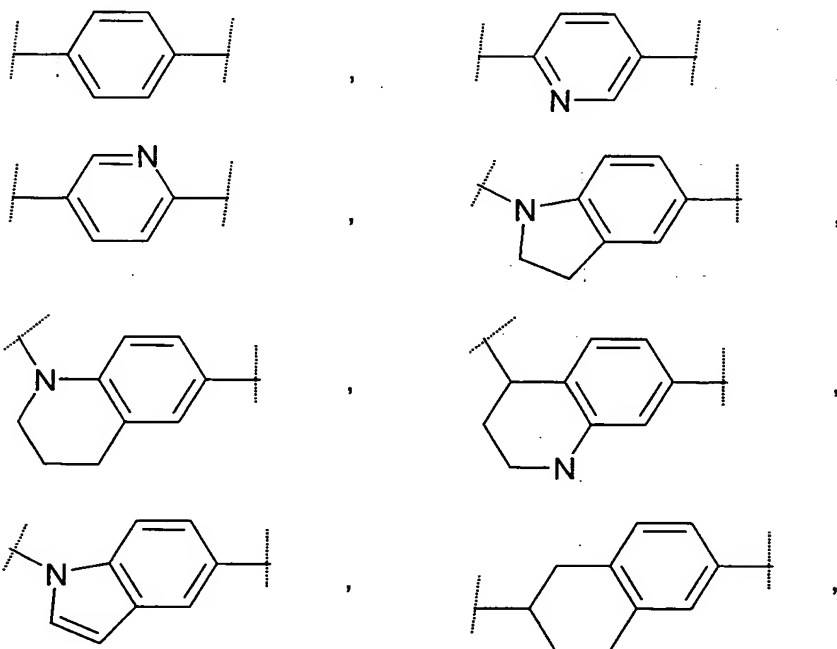
Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe W sind  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NCH}_3-$  und  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , insbesondere  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ .

Besitzt die Gruppe W die zuvor angegebene Bedeutung einer gegebenenfalls substituierten  $-\text{CH}=\text{CH}-$ Brücke, so ist die Gruppe Z vorzugsweise eine Einfachbindung.

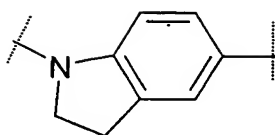
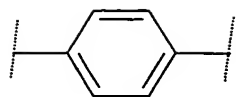
- 5 Die Gruppe Y besitzt vorzugsweise eine Bedeutung, die ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinoliny, Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny oder Tetrahydroisochinoliny, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit  $\text{R}^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit  $\text{R}^{21}$  substituiert sein können.
- 10 Hierbei kann  $\text{R}^1$  mit Y und/oder X mit Y wie zuvor angegeben verbunden sein.

Besonders bevorzugt ist eine Bedeutung der Gruppe Y ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen

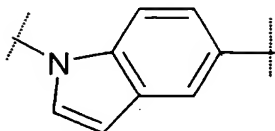
15



insbesondere weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf



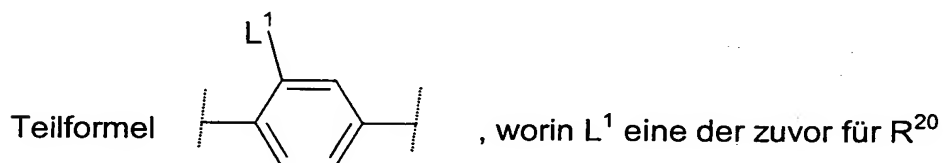
und



Die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen können ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein.

Ist Y eine Phenyl- oder Pyridinyl-Gruppe, so ist, insbesondere für den Fall, dass die Gruppe W gegebenenfalls substituiertes  $-CH=CH-$  oder  $-CH_2-CH_2-$  bedeutet, die Phenyl- bzw. Pyridinyl-Gruppe mindestens einfach substituiert.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe Y substituiertes Phenylen der

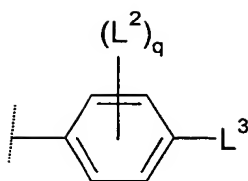


angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise F, Cl, Br, I,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , CN oder  $NO_2$ , besitzt oder H bedeutet.

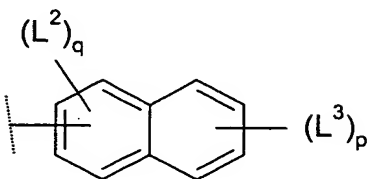
Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl oder Naphthyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können.

Vorzugsweise ist die Gruppe A ein-, zwei- oder dreifach substituiert.

Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe A substituiertes Phenyl der Teilformel



oder gegebenenfalls substituiertes Naphthyl der Teilformel



5 worin

$L^2$  eine der für  $R^{20}$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , CN oder  $NO_2$ ,

10

$L^3$  eine der für  $R^{20}$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ , Phenyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-O-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkoxy, -COO- $C_{1-4}$ -alkyl, -COOH, wobei die Phenyl-Gruppe ein- oder mehrfach mit  $L^4$  substituiert sein kann, worin  $L^4$  eine der zu  $L^2$  angegebenen Bedeutungen aufweist,

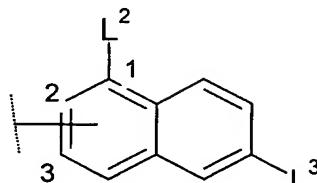
$p, q$  0, 1 oder 2 ist.

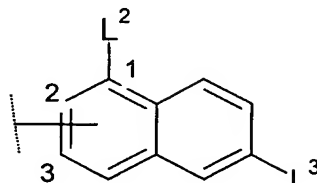
20 mit der Maßgabe, dass die Phenyl- und Naphthyl-Gruppe lediglich maximal einfach mit Nitro substituiert sein kann.

Besonders bevorzugt ist A substituiertes Phenyl gemäß obiger Teilformel, in der q 1 oder 2 bedeutet und/oder mindestens ein Substituent  $L^2$  zum Substituenten  $L^3$  in meta-Stellung steht.

25

Darüber hinaus ist A besonders bevorzugt substituiertes Naphthyl gemäß obiger Teilformel, in der q 1 und/oder p 1 bedeuten.



Eine besonders bevorzugte Teilformel für A ist , wobei die Bindung zur Gruppe W über das C-Atom mit der Positionsnummer 2 oder 3 erfolgt.

5

$R^4$  weist eine der für  $R^{17}$ , vorzugsweise für  $R^{16}$ , angegebenen Bedeutungen auf.

Die Reste  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  bedeuten H,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $CF_3$ , vorzugsweise H oder Methyl, insbesondere H.

Die Reste  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  bedeuten H, F,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $CF_3$ , vorzugsweise H oder Methyl, insbesondere H.

Der Rest  $R^8$  bedeutet vorzugsweise H oder Methyl.

Ist  $R^{11}$  eine  $C_{2-6}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-6}$ -Alkynyl-Gruppe, so sind die Bedeutungen  $-CH=CH_2$  sowie  $-C\equiv CH$  bevorzugt.

Der Substituent  $R^{20}$  weist vorzugsweise keines der folgenden Strukturelemente auf:

- $-CO$ -Aryl oder  $-CO$ -Heteroaryl, insbesondere  $-CO$ -Phenyl, wobei Heteroaryl, Aryl und Phenyl substituiert sein können,
- $-C(=NH)-NH-$ , wobei die H-Atome substituiert sein können und/oder
- $-NH-CO-NH-$ , wobei die H-Atome substituiert sein können.

25

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe  $R^{20}$  sind Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl und  $C_{1-4}$ -Alkoxy. Besonders bevorzugt bedeutet  $R^{20}$  F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy.

30

Cy bedeutet vorzugsweise eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, insbesondere eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-Gruppe, eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyl-Gruppe, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Aryl oder Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl vorzugsweise ein monocyclisches oder kondensiert bicyclisches Ringsystem darstellt, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R<sup>21</sup> substituiert sein können.

Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

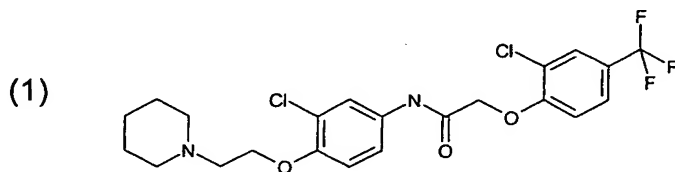
Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen

Y Phenylen, 1H-Indolylen oder 2,3-Dihydro-1H-indolylen gemäß der vorstehenden als bevorzugt beschriebenen Bedeutung, insbesondere mit L<sup>1</sup> substituiertes Phenylen gemäß zuvor angegebener Teilformel und/oder

A mit L<sup>2</sup> und L<sup>3</sup> substituiertes Phenyl gemäß zuvor angegebener Teilformel bedeutet.

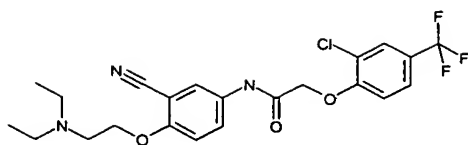
Ganz besonders sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen A, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und W unabhängig voneinander eine oder mehrere der vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen aufweisen.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Einzelverbindungen:



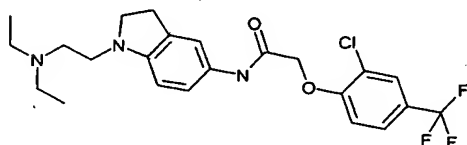
N-[3-Chlor-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(2)



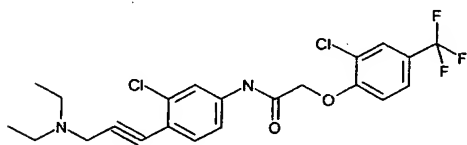
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-cyano-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(3)



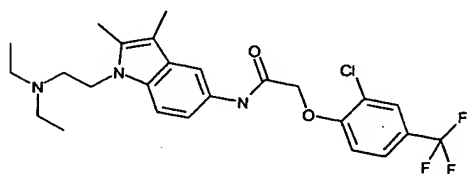
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamid

(4)



N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(5)



2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2,3-dimethyl-1H-indol-5-yl]-acetamid

Der Begriff  $C_{1-n}$ -Alkylcarbonyl bezeichnet eine  $C_{1-n}$ -Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin  $C_{1-n}$ -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

Der Begriff  $C_{3-n}$ -Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbonyl, Norcaryl, Adamantyl, etc..

Der Begriff  $C_{5-n}$ -Cycloalkenyl bezeichnet eine einfach ungesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 5 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, etc..

Der Begriff  $C_{3-n}$ -Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine  $C_{3-n}$ -Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin  $C_{3-n}$ -Cycloalkyl wie oben definiert ist.

Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc..

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranlyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyll, Chinozilinyll, Chinolinyll, Isochinolinyll, Chinoxalinyll, Naphthyridinyll, Pteridinyll,



Carbazolyl, Azepinyl, Diazepinyl, Acridinyl, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten Vertreter heterocyclischer, aromatischer Ringsysteme, insbesondere der oben aufgeführten Ringsysteme. Beispiele solcher partiell hydrierten Heterocyclen sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl,

5 Oxazolidinyl, Oxazolinyl, Oxazepinyl, etc..

Begriffe, wie Aryl- $C_{1-n}$ -alkyl, Heteroaryl- $C_{1-n}$ -alkyl, etc. bezeichnen  $C_{1-n}$ -Alkyl, wie oben definiert, das mit einer Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist.

10 Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der angegebenen Bedeutungen.

Der Begriff "ungesättigt", beispielsweise in "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder  
15 "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den einfach oder mehrfach ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden vollständig ungesättigten Gruppen, insbesondere jedoch die ein- und zweifach ungesättigten Gruppen.

20 Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die so bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit den angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

25 Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein. Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine  $C_{1-16}$ -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-,  
30 Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-16}$ -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder

Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- $C_{1-6}$ -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl- oder  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -Gruppe, in der

5

$R_e$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-  $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

$R_f$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

10  $R_g$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ -Gruppe, in der  $R_e$  bis  $R_g$  wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe  
15 überführbare Gruppe verwendet werden können.

Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluorierte Alkylreste sind Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluorierte Alkoxyreste sind  
20 Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluorierte Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B.  
25 Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder  
30 Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen in analoger

Anwendung zu den nachfolgend in den Beispielen näher erläuterten Herstellungsverfahren erhalten.

- Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.
- Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, besonders des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.
- Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Obesitas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, Anorexie und Hyperphagia. Die Indikation Obesitas umfasst vorallem exogener Obesitas, hyperinsulinärer Obesitas, hyperplasmischer Obesitas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Obesitas, hypothyroider Obesitas, hypothalamischer Obesitas, symptomatischer Obesitas, infantiler Obesitas, Oberkörperobesitas, alimentärer Obesitas, hypogonadaler Obesitas, zentraler Obesitas.

Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Fortpflanzungsstörungen, Gedächtnisstörungen, Formen der Dementia und hormonelle Störungen gezählt werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, insbesondere Typ II Diabetes, diabetischen

Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, und Gonitis geeignet.

5

Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.

- 10 Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

15

- Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, 20 Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

25


Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten

- 30 Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,

- Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- 5 - Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.


10 Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

 Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline,  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitoren,  $\beta$ 3 Adreno Rezeptor Agonisten.

15

Insulin Sensibilisatoren umfassen Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze (vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

20

 Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Trazamide, Acetohexamide, Glydlopyramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von Insulin Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.



25

Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

30

Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus Escherichia coli oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden.

Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

- 5 Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.
- 10  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitate.
-   $\beta$ 3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.
- 15 Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipazide, Glyburide.
- 20 Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren.
-  Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Torulestat, Eparlestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zoporestat, ARI-50i, AS-3201.
- 25 Ein Beispiel eines Glykations Inhibitoren ist Pimagedine.
- Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.
- 30 Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).

Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

5

Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sibutramine, Bamiocaine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

10

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas umfassen Lipstatin.

15

Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-Obesitas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die  $\beta_3$  Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der

20

Umfang der hierbei als bevorzugte Antiobesitas/anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben: Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine oder Fenfluramine), ein Dopamin-Antagonist (wie beispielsweise Bromocriptine), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist, ein MCH Antagonist, das OB Protein

25

(nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukagon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie beispielsweise Exendin und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine.

30



Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

- 5            Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).
- 10           Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.
- Kalium-Kanal Öffner umfassen Levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.
- 15           Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilixetil, Valsartan, Irbeartan, CS-866, E4177.
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.
- 20           HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.
- 25           Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen Ibuprofen.
- Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam,
- 30           Alprazolam, Fludiazepam.
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise  $\frac{1}{5}$  der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu  $\frac{1}{1}$  der normalerweise empfohlenen Dosierung.

5 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel Schmelzpunkte, IR-, UV-, <sup>1</sup>H-NMR und/oder Massenspekten vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R<sub>F</sub>-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr.

- 5 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Zu chromatographischen Reinigungen wurde Kieselgel der Firma Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70my) verwendet. Die angegebenen HPLC-Daten wurden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm.

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

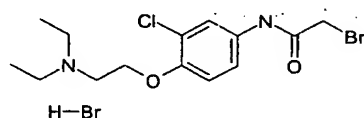
- 15 Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

|    |           |                               |
|----|-----------|-------------------------------|
|    | abs.      | absolutiert                   |
|    | Boc       | tert-Butoxycarbonyl           |
|    | CDI       | N,N'-Carbonyldiimidazol       |
| 20 | CDT       | N,N'-Carbonyldi(1,2,4-triazol |
|    | DMF       | N,N-Dimethylformamid          |
|    | Ether     | Diethylether                  |
|    | EtOAc     | Essigsäureethylester          |
|    | EtOH      | Ethanol                       |
| 25 | ges.      | gesättigt                     |
|    | halbkonz. | Halbkonzentriert              |
|    | HCl       | Salzsäure                     |
|    | HOAc      | Essigsäure                    |
|    | HOBt      | 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat  |
| 30 | i. vac.   | in vacuo (im Vakuum)          |
|    | KOH       | Kaliumhydroxid                |
|    | konz.     | konzentriert                  |
|    | MeOH      | Methanol                      |
|    | MTBE      | Methyl-tert-butylether        |

|    |       |   |
|----|-------|---|
|    | NaCl  | Natriumchlorid  |
|    | NaOH  | Natriumhydroxid   |
|    | org.  | organisch   |
|    | RT    | Raumtemperatur  |
| 5  | TBTU  | 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat |
|    | TEBAC | Triethylbenzylammoniumchlorid                                       |
|    | TFA   | Trifluoressigsäure  |
|    | THF   | Tetrahydrofuran   |
| 10 | →*    | kennzeichnet die Bindungsstelle eines Rests                         |

### Synthese von Zwischenprodukten

Zwischenprodukt 1:



Z1a) [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin-hydrobromid

Zu einer Lösung von 50.00 g (0.288 mol) 2-Chlor-4-nitro-phenol und 60.23 g (0.350 mol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin in 700 mL DMF wurde 40.00 g (1.00 mol)

Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei 80 °C gerührt. Das

Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden

mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das

Rohprodukt wurde aus EtOAc umkristallisiert und die Mutterlauge i. vac. eingeeengt.

Reinigung des Rückstands mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient

Dichlormethan / MeOH 10:0 → 9:1) ergab das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 29.00 g (37 % der Theorie)

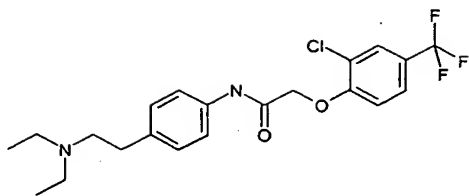
$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$  (M= 272.734)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 273/275

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 273/275 (Cl)

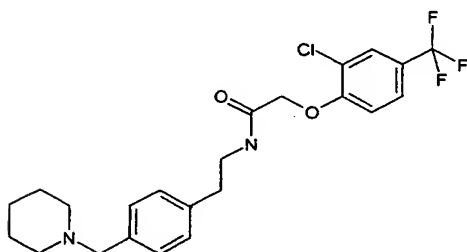
Z1b) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin

(6)



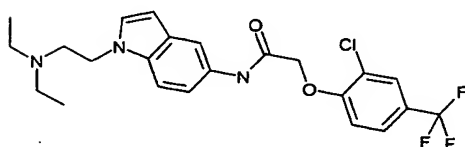
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-acetamid

(7)



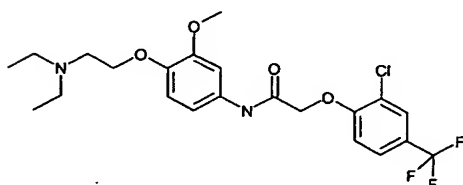
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-acetamid

(8)



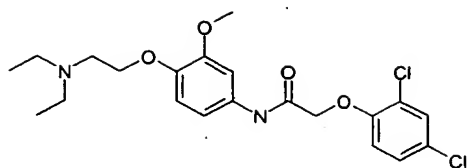
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-acetamid

(9)



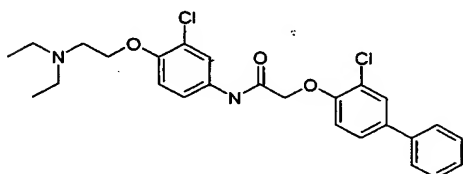
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid

(10)



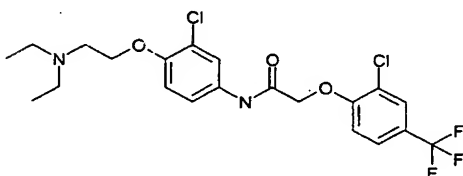
2-(2,4-Dichlor-phenoxy)-*N*-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid

(11)



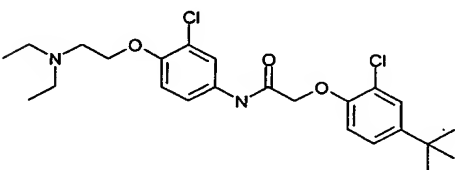
2-(3-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(12)



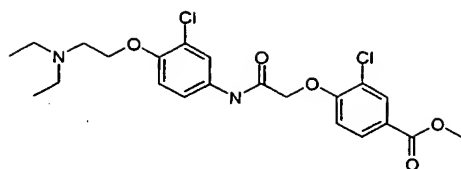
*N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(13)



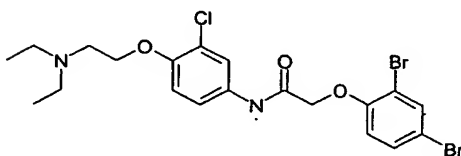
2-(4-*tert*-Butyl-2-chlor-phenoxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(14)



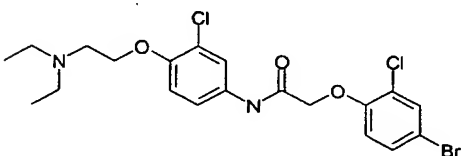
3-Chlor-4-[[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbamoyl]-methoxy]-benzoesäure-methylester

(15)



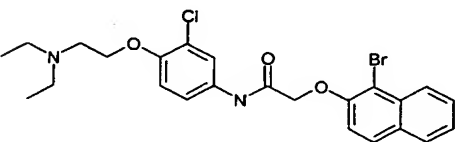
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dibrom-phenoxy)-acetamid

(16)



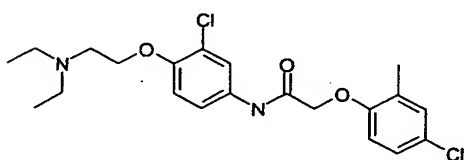
2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(17)

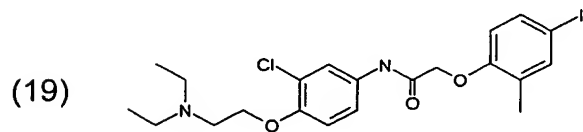


2-(1-Brom-naphthalen-2-yloxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

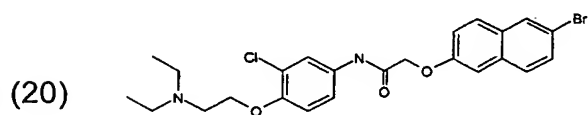
(18)



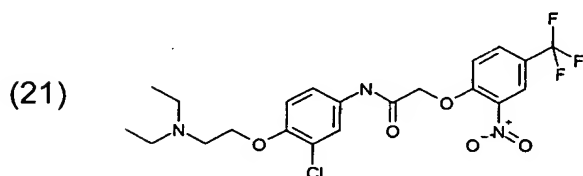
*N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(4-chlor-2-methyl-phenoxy)-acetamid



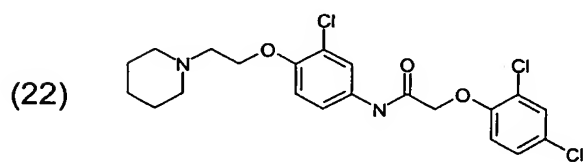
*N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(4-iod-2-methyl-phenoxy)-acetamid



2-(6-Brom-naphthalen-2-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid



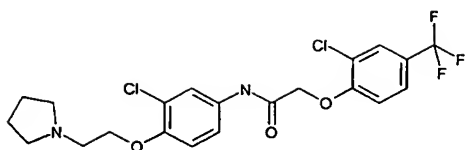
*N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-nitro-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid



*N*-[3-Chlor-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid

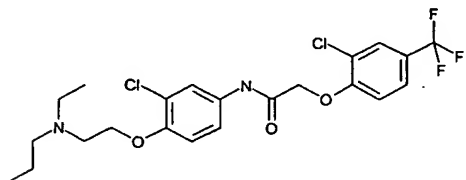


(23)



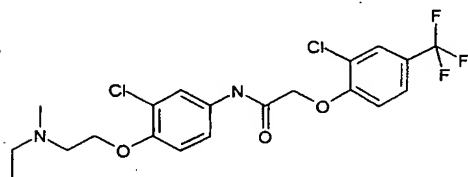
*N*-[3-Chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(24)



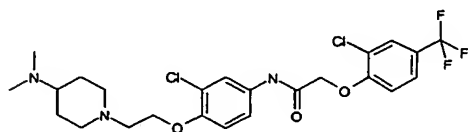
*N*-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-propyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(25)



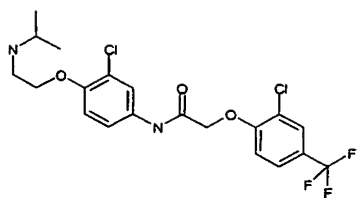
*N*-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-methyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(26)



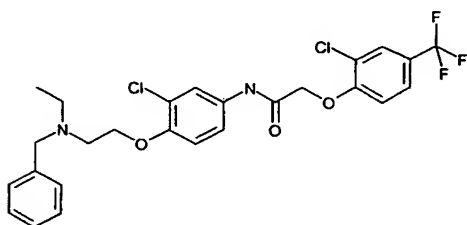
*N*-{3-Chlor-4-[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(27)



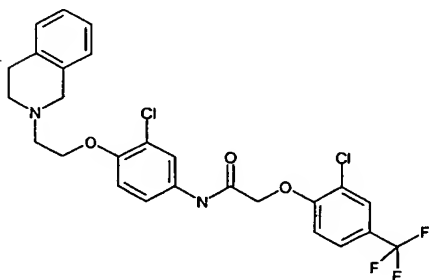
*N*-[3-Chlor-4-(2-isopropylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(29)



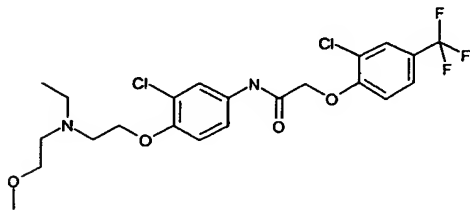
*N*-{4-[2-(Benzyl-ethyl-amino)-ethoxy]-3-chlor-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(30)



*N*-{3-Chlor-4-[2-(3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

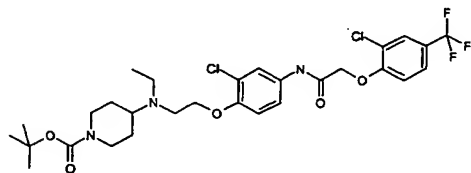
(31)



*N*-(3-Chlor-4-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-ethoxy}-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

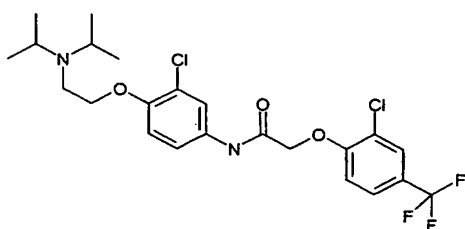
chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(32)



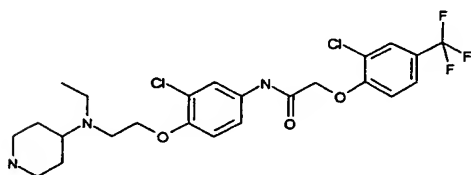
4-[(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-ethyl-amino]-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

(33)



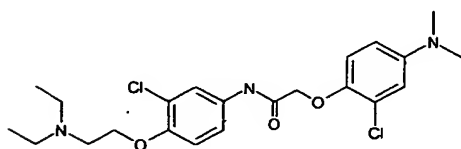
*N*-[3-Chlor-4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(34)



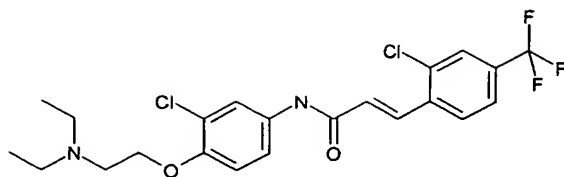
*N*-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-piperidin-4-yl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(35)



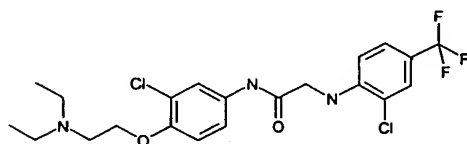
*N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-dimethylamino-phenoxy)-acetamid

(36)



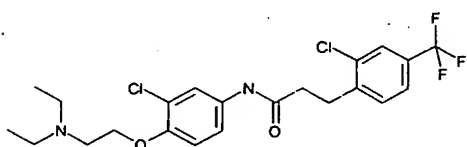
(E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(37)



N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid

(38)



N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionamid,

einschließlich deren Salze.

Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

Die Bezeichnung C<sub>1-n</sub>-Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl,

iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

Die Bezeichnung  $C_{1-n}$ -Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen ( $-CH_2-$ ), Ethylen ( $-CH_2-CH_2-$ ), 1-Methyl-ethylen ( $-CH(CH_3)-CH_2-$ ), 1,1-Dimethyl-ethylen ( $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ), n-Prop-1,3-ylen ( $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ), 1-Methylprop-1,3-ylen ( $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ), 2-Methylprop-1,3-ylen ( $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

Der Begriff  $C_{2-n}$ -Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C=C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl-, 5-Hexenyl etc..

Der Begriff  $C_{2-n}$ -Alkynyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer  $C\equiv C$ -Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, iso-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Pentynyl, 2-Pentynyl, 3-Pentynyl, 4-Pentynyl, 3-Methyl-2-butinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

Der Begriff  $C_{1-n}$ -Alkoxy bezeichnet eine  $C_{1-n}$ -Alkyl-O-Gruppe, worin  $C_{1-n}$ -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

Der Begriff  $C_{1-n}$ -Alkylthio bezeichnet eine  $C_{1-n}$ -Alkyl-S-Gruppe, worin  $C_{1-n}$ -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, iso-Propylthio, n-Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

HPLC-MS: 5.00 Min. (Devosil RPAqueous; 30-100% Wasser / Acetonitril 70:30 → 0:100 in 5 Min.)

Z4b) N-[3-Chlor-4-(2-oxo-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid

- 5 Zu einer Lösung von 50 mg (0.011 mmol) N-[3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid in 2 mL Dichlormethan wurde bei 0 °C 2 mL TFA und 0.15 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 3.5 Stunden gerührt. 200 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat
- 10 getrocknet, i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / Hexan 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (89 % der Theorie)

$C_{16}H_{12}Cl_3NO_4$  (M= 388.63)

Ber. Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 386/388/390

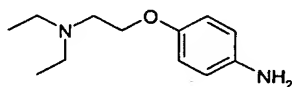
- 15 gef.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 386/388/390 (Cl<sub>3</sub>)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, Hexan / EtOAc 3:2)

HPLC-MS: 4.56 Min. (Devosil RPAqueous; 5-100% Wasser / Acetonitril 70:30 → 0:100 in 5 Min.)

20

Zwischenprodukt 5:



Z5a) Diethyl-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

- 25 Zu einer Lösung von 1.04 g (7.5 mmol) 4-Nitrophenol in 20 mL DMF wurde unter Argonatmosphäre 2.07 g (15.0 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 20 Minuten bei 80 °C gerührt. 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid wurde zugegeben und das Gemisch 8 Stunden bei 90 °C gerührt. 100 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac.
- 30 eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 1.59 g (89% der Theorie)

$C_{12}H_{18}N_2O_3$  (M= 238.28)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 239

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 239

5  $R_f$ -Wert: 0.2 (Kieselgel, EtOAc)

Z5b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin

Zu einer Suspension von 130 mg Pd/C (10 %) in 20 mL MeOH wurde 2.6 g (10.9 mmol) Diethyl-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin zugegeben und das Gemisch wurde 4 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

Ausbeute: 2.19 g (96% der Theorie)

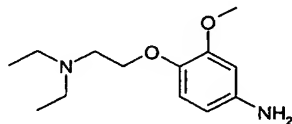
$C_{12}H_{20}N_2O$  (M= 208.30)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 209

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 209

15  $R_f$ -Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Zwischenprodukt 6:



20 Z6a) Diethyl-[2-(2-methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 1.27 g (7.5 mmol) 2-Methoxy-4-nitro-phenol und 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 1.01 g (50 % der Theorie)

25  $C_{13}H_{20}N_2O_4$  (M= 268.31)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 269

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 269

$R_f$ -Wert: 0.2 (Kieselgel, EtOAc)

30 Z6b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin

Zu einer Suspension von 1.00 g (17.9 mmol) Eisenpulver in 7 mL EtOH wurde 0.77 g (2.87 mmol) Diethyl-[2-(2-methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin zugegeben und das Gemisch 10 Minuten bei RT gerührt. 6.6 mL konz. wässrige HCl wurde innerhalb von 15 Minuten zugetropft und das Gemisch 1 Stunde gerührt. 100 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 0.62 g (92 % der Theorie)

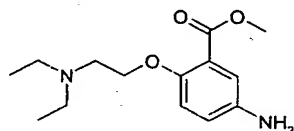
$C_{13}H_{22}N_2O_2$  (M= 238.33)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 269

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 269

R<sub>F</sub>-Wert: 0.05 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Zwischenprodukt 7:



15 Z7a) 2-(2-Diethylamino-ethoxy)-5-nitro-benzoesäure-methylester

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 1.48 g (7.5 mmol) 2-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure-methylester und 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 0.81 g (40 % der Theorie)

20  $C_{14}H_{20}N_2O_5$  (M= 296.32)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 297

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 297

R<sub>F</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1)

25 Z7b) 5-Amino-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-methylester

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5b ausgehend von 400 mg (1.35 mmol) 2-(2-Diethylamino-ethoxy)-5-nitro-benzoesäure-methylester erhalten.

Ausbeute: 0.35 g (97 % der Theorie)

$C_{14}H_{22}N_2O_3$  (M= 266.34)

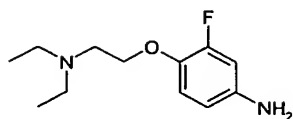
30 Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 267

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 267



R<sub>F</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1)

Zwischenprodukt 8:



5

Z8a) Diethyl-[2-(2-fluor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 1.18 g (7.5 mmol) 2-Fluor-4-nitro-phenol und 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid erhalten.

10 Ausbeute: 1.65 g (86 % der Theorie)

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M= 256.27)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 257

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 257

R<sub>F</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, EtOAc)

15

Z8b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-fluor-phenylamin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z6b ausgehend von 0.68 g (2.65 mmol) Diethyl-[2-(2-fluor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin erhalten.

Ausbeute: 0.60 g (quantitative Ausbeute)

20 C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O (M= 226.29)

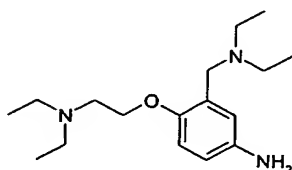
Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 227

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 227

R<sub>F</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

25

Zwischenprodukt 9:



Z9a) (3-Diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenyl)-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.74 mmol) 4-Amino-2-diethylaminomethyl-phenol und 0.52 mL (3.74 mmol) Triethylamin in 20 mL abs. THF wurde bei 80 °C eine Lösung von 0.90 g (4.11 mmol) Boc-Anhydrid in 20 mL THF zugegeben und das Gemisch 24

- 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. 100 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 1.03 g (94 % der Theorie)

- 10  $C_{16}H_{26}N_2O_3$  (M= 294.39)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 295

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 295

R<sub>F</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, EtOAc)

- 15 Z9b) [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-diethylaminomethyl-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 2.21 g (7.5 mmol) (3-Diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid erhalten.

- 20 Ausbeute: 0.88 g (30 % der Theorie)

$C_{22}H_{39}N_3O_3$  (M= 393.56)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 394

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 394

R<sub>F</sub>-Wert: 0.05 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

25

Z9c) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-diethylaminomethyl-phenylamin

Zu einer Lösung von 0.18 g (0.457 mmol) [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-diethylaminomethyl-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 5 mL Chloroform wurde 5 mL TFA zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT gerührt. 100 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

- 30

Ausbeute: 0.13 g (97 % der Theorie)

$C_{17}H_{31}N_3O$  (M= 293.45)

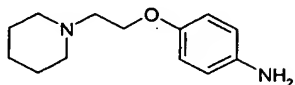
Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 294

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 294

R<sub>F</sub>-Wert: 0.05 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 4:1)

5

Zwischenprodukt 10:



Z10) 4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin

Zu einer Lösung von 4.0 g (27.86 mmol) 4-Amino-2-chlorphenol und 5.1 g (27.86 mmol)

1-(2-Chlor-ethyl)-piperidin in 50 mL Acetonitril wurde 15.4 g (111.00 mmol)

Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch wurde 48 Stunden bei RT gerührt. Das

Lösungsmittel wurde i. vac. abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und die

wässriger Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte

wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingengt

15 und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

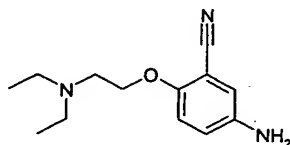
Ausbeute: 77 mg (61. % der Theorie)

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O (M= 254.762)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 255/257

20 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 255/257 (Cl)

Zwischenprodukt 11:



25 Z11a) 2-Hydroxy-5-nitro-benzonitril

Zu einer Lösung von 50 g (0.416 mol) 2-Hydroxy-benzonitril in 150 mL konz. Essigsäure

wurde bei 45-50 °C eine Lösung von 36.0 mL 65% wässriger Salpetersäure in 50 mL

konz. Essigsäure zugetropft und das Gemisch 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Das

Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, mit 400 mL Wasser verdünnt und der gebildete Niederschlag abfiltriert (Gemisch aus o- und p-substituiertem Produkt). Die Mutterlauge wurde mit 1 L Eiswasser verdünnt und der gebildete Niederschlag abfiltriert (Produkt). Das Produkt-Gemisch wurde in Dichlormethan / MeOH gelöst und  
5 mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 10:0 → 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 25.22 g (37 % der Theorie)

$C_7H_4N_2O_3$  (M= 164.122)

Ber. Molpeak (M-H)<sup>+</sup>: 163

10 gef.: Molpeak (M-H)<sup>+</sup>: 163

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Z11b) 5-Amino-2-hydroxy-benzonitril

Zu einer Suspension von 0.45 g Pd/C (10 %) in 45 mL EtOAc wurde 4.50 g (27.00  
15 mmol) 2-Hydroxy-5-nitro-benzonitril zugegeben und das Gemisch wurde 1.5 Stunden bei 3 bar H<sub>2</sub>-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und der Rückstand i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 3.40 g (94 % der Theorie)

$C_7H_6N_2O$  (M= 134.139)

20 Ber. Molpeak (M-H)<sup>+</sup>: 133

gef.: Molpeak (M-H)<sup>+</sup>: 133

R<sub>F</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Z11c) 5-Amino-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzonitril

Zu einer Lösung von 2.683 g (0.020 mol) 5-Amino-2-hydroxy-benzonitril und 3.786 g  
25 (0.022 mol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 100 mL abs. Acetonitril wurde 11.06 g (0.080 mol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 48 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc erschöpfend extrahiert, die vereinigten  
30 org. Extrakte mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.80 g (17 % der Theorie)

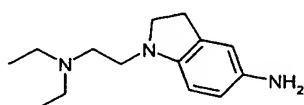
$C_{13}H_{19}N_3O$  (M= 233.316)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 234

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 234

R<sub>F</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

## 5 Zwischenprodukt 12:



### Z12a) Diethyl-[2-(5-nitro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 0.477 g (2.905 mmol) 5-Nitro-2,3-dihydro-1H-indol und 0.500 g (2.905 mmol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 5 mL DMF wurde 1.00 g

(7.262 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei 90 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

15 Ausbeute: 0.14 g (18 % der Theorie)

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M= 263.342)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 264

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 264

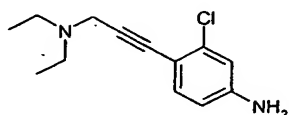
R<sub>F</sub>-Wert: 0.26 (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1)

### 20 Z12b) 1-(2-Diethylamino-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamin

Zu einer Suspension von 50 mg Raney-Ni in 5 mL MeOH wurde 140 mg (0.532 mmol) Diethyl-[2-(5-nitro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-amin zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT und 20 psi H<sub>2</sub>-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung sofort umgesetzt (siehe Beispiel 12).

25 Ausbeute: 80 mg (64 % der Theorie)

## 30 Zwischenprodukt 13:



## Z13a) [3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-ynyl]-diethyl-amin

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu 25.00 g (0.106 mol) 4-Brom-3-chlor-nitrobenzol, 43.7 mL (0.315 mol) Triethylamin, 10.40 g (0.009 mol) Tetrakis[triphenylphosphin]-palladium(II) und 1.71 g (0.009 mol) Kupfer(I)-iodid in 250 mL Acetonitril 12.5 mL (0.090 mol) 3-N,N-Diethylamino-propin zugegeben und das Gemisch 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt, mit EtOAc versetzt und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 10:0 → 4:1) gefolgt von einer Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 15.0 g (62 % der Theorie)

$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$  (M= 266.730)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 267/269

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 267/269 (Cl)

## Z13b) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-phenylamin

Zu einer Suspension von 4.189 g (75.00 mmol) Eisenpulver und 2.00 g (7.50 mmol) [3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-ynyl]-diethyl-amin in 20 mL EtOH wurde unter starkem Rühren eine Lösung von 15 mL konz. wässrige HCl in 15 mL EtOH zugegeben und das Gemisch 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 mL 10 % wässriger Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95) gereinigt.

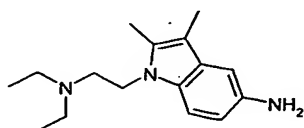
Ausbeute: 0.45 g (25 % der Theorie)

$C_{13}H_{17}ClN_2$  (M= 236.747)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 237/239

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 237/239 (Cl)

Zwischenprodukt 14:



Z14a) [2-(2,3-Dimethyl-5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-diethyl-amin

Zu einer Lösung von 0.553 g (2.905 mmol) 2,3-Dimethyl-5-nitro-1H-indol und 0.500 g (2.905 mmol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 5 mL DMF wurde 1.00 g (7.262 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei 90 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1) gereinigt.

10 Ausbeute: 0.15 g (18 % der Theorie)

$C_{16}H_{23}N_3O_2$  (M= 289.3812)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 290

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 290

R<sub>F</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1)

15

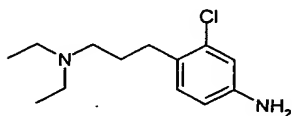
Z14b) 1-(2-Diethylamino-ethyl)-2,3-dimethyl-1H-indol-5-ylamin

Zu einer Suspension von 100 mg Raney-Ni in 5 mL MeOH wurde 150 mg (0.518 mmol) [2-(2,3-Dimethyl-5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-diethyl-amin zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT und 20 psi H<sub>2</sub>-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung sofort umgesetzt (siehe Beispiel 5).

20

Ausbeute: 100 mg (74 % der Theorie)

25 Zwischenprodukt 15:



Z15) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-propyl)-phenylamin

Zu einer Suspension von 0.50 g Raney-Ni in 50 mL abs. MeOH wurde 2.00 g (7.498 mmol) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-phenylamin (Zwischenprodukt Z13b) zugegeben und das Gemisch 2.5 Stunden bei RT und 50 psi H<sub>2</sub>-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. vac. eingengt und der Rückstand mittels

30

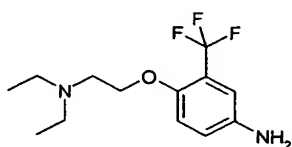
Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95) gereinigt.

Ausbeute: 0.90 g (50 % der Theorie)

$C_{13}H_{21}ClN$  (M= 240.779)

- 5 Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 241/243  
gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 241/243 (CI)

Zwischenprodukt 16:



10

Z16a) Diethyl-[2-(4-nitro-2-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 4.10 g (20.00 mmol) 4-Nitro-2-trifluormethyl-phenol (J. Org. Chem. 1962, 27, 4660-4662.) in 40 mL DMF wurde 5.60 g (40.00 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch auf 80 °C erhitzt. Eine Lösung von 3.5 g (20.00 mmol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 10 mL DMF wurde zugetropft und das Gemisch weitere 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 mL ges. wässriger NaCl-Lösung verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit 10 % wässriger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

15

20 Ausbeute: 7.5 g (80 % der Theorie)

$C_{13}H_{17}F_3N_2O_3$  (M= 306.287)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 307

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 307

25 Z16b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-trifluormethyl-phenylamin

Zu einer Suspension von 0.50 g Pd/C (10 %) in EtOAc wurde 7.0 g (22.854 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-trifluormethyl-phenylamin zugegeben und das Gemisch 6 Stunden bei 50 °C und 50 psi H<sub>2</sub>-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. MTBE wurde zugegeben und die org. Phase mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingeeengt.

30



Ausbeute: 4.40 g (70 % der Theorie)

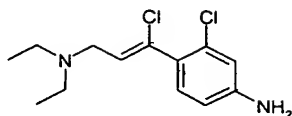
$C_{13}H_{19}F_3N_2O$  (M= 276.304)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 277

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 277

5

Zwischenprodukt 17:



Z17) 3-Chlor-4-((Z)-1-chlor-3-diethylamino-propenyl)-phenylamin

10 Zu einer Suspension von 2.20 g (75.00 mmol) Eisenpulver und 2.20 g (8.25 mmol) [3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-ynyl]-diethyl-amin (Zwischenprodukt Z13a) in 20 mL EtOH wurde unter starkem Rühren eine Lösung von 15 mL konz. wässrige HCl in 15 mL EtOH zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 mL 10 % wässriger Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden  
15 über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 1.70 g (75 % der Theorie)

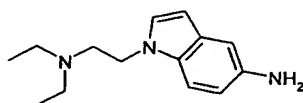
$C_{13}H_{18}Cl_2N_2$  (M= 273.208)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 273/275/277

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 273/275/277 (Cl<sub>2</sub>)

20 R<sub>f</sub>-Wert: 0.71 (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Zwischenprodukt 18:



25 Z18a) Diethyl-[2-(5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 0.47 g (2.905 mmol) 5-Nitro-1H-indol und 0.50 g (2.905 mmol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 5 mL DMF wurde 1.00 g (7.262 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Das

Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 0.65g (86 % der Theorie)

- 5  $C_{14}H_{19}N_3O_2$  (M= 261.326)  
Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 262  
gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 264

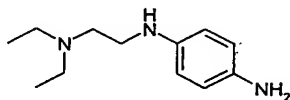
Z18b) 1-(2-Diethylamino-ethyl)-1H-indol-5-ylamin

- 10 Zu einer Suspension von 200 mg Raney-Ni in 10 mL MeOH wurde 650 mg (2.487 mmol) Diethyl-[2-(5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-amin zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei RT und 20 psi H<sub>2</sub>-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

Ausbeute: 520 mg (90 % der Theorie)

- 15  $C_{14}H_{21}N_3$  (M= 231.344)  
Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 232  
gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 232

- 20 Zwischenprodukt 19:



Z19a) N'-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-ethane-1,2-diamin

Zu einer Lösung von 1.00 g (5.795 mmol) 2-Chlor-4-nitro-phenylamin, 2.995 g (17.384 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin und 0.66 g (2.898 mmol) TEBAC in 50 mL Toluol wurde 25 mL 50 % wässrige KOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 5 Tage unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 4:1) gereinigt.

- 30 Ausbeute: 1.2 g (76 % der Theorie)  
 $C_{12}H_{18}ClN_3O_2$  (M= 271.749)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 272/274

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 272/274 (CI)

Z19b) N-(2-Diethylamino-ethyl)-benzene-1,4-diamin

- 5 Zu einer Suspension von 200 mg Raney-Ni in 20 mL MeOH wurde 1.20 mg (4.416 mmol) N'-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-ethane-1,2-diamin zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei RT und 20 psi H<sub>2</sub>-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

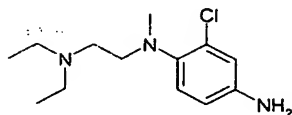
Ausbeute: 800 mg (87 % der Theorie)

- 10 C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> (M= 207.321)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 207

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 207

- 15 Zwischenprodukt 20:



Z20a) N-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N',N'-diethyl-N-methyl-ethane-1,2-diamin

Zu einer Lösung von 1.085 g (6.181 mmol) 2-Chlor-1-fluor-4-nitro-benzol und 1.03 mL (7.417 mmol) Triethylamin in 20 mL THF wurde 1.00 mL (6.181 mmol) N,N-Diethyl-N'-methyl-ethane-1,2-diamin zugegeben und das Gemisch 48 Stunden bei RT gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung versetzt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 1.60 mg (91 % der Theorie)

- 25 C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M= 285.776)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 286/288

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 286/288 (CI)

Z20b) 2-Chlor-N<sup>1</sup>-(2-diethylamino-ethyl)-N<sup>1</sup>-methyl-benzene-1,4-diamin

- 30 Zu einer Suspension von 200 mg Raney-Ni in 20 mL MeOH wurde 1.60 mg (5.599 mmol) N-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N',N'-diethyl-N-methyl-ethane-1,2-diamin zugegeben

und das Gemisch 2 Stunden bei RT und 20 psi H<sub>2</sub>-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

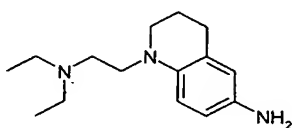
Ausbeute: 1.30 mg (91 % der Theorie)

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub> (M= 255.793)

5 Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 256/258

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 256/258

Zwischenprodukt 21:



10 Z21a) N-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl]-2,2,2-trifluoroacetamid

Zu einer Lösung von 3.00 g (12.284 mmol) 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin, 6.342 g (36.852 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin und 1.68 g (7.370 mmol) TEBAC in 100 mL

15 Toluol wurde 50 mL 50 % wässrige KOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1) gereinigt.

20 Ausbeute: 0.75 g (18 % der Theorie)

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (M= 343.396)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 344

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 344

25 Z21b) 1-(2-Diethylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylamin

Zu einer Lösung von 0.75 g (2.184 mmol) N-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl]-2,2,2-trifluoroacetamid in 5 mL MeOH wurde bei 0 °C 1.1 mL 6 M wässrige NaOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 15 Minuten bei 0 °C und 1 Stunde bei RT gerührt.. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt, ges. wässrige

30 Natriumbicarbonat-Lösung zugegeben und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeeengt

und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

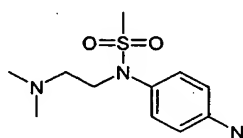
Ausbeute: 220 mg (41 % der Theorie)

$C_{15}H_{25}N_3$  (M= 247.387)

5 Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 248

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 248

Zwischenprodukt 22:



10

Z22a) N-(4-Nitro-phenyl)-methansulfonsäureamid

27.60 g (0.20 mol) 4-Nitroanilin wurde in 100 mL Pyridin gelöst. Bei 0°C wurden 16.3 mL (0.21 mol) Methansulfonsäurechlorid so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur 20-25°C nicht überstieg. Anschließend wurde 2.5 Stunden bei RT gerührt. Das

15 Reaktionsgemisch wurde unter Rühren auf 800 mL Eiswasser gegeben und 30 Minuten gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit 500 mL Wasser und 100 mL EtOH gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 41.00 g (95 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 183-184°C

20 R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / EtOAc = 90:10)

Z22b) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(4-nitro-phenyl)-methansulfonsäureamid

36.00 g (0.166 mol) N-(4-Nitro-phenyl)-methansulfonsäureamid wurde in 2000 mL Aceton gelöst. Die Lösung wurde mit 47.8 g (0.332 mol) 1-Chlor-2-dimethylaminoethan

25 \* HCl, 68.8 g (0.498 mol) Kaliumcarbonat, 5.0 g (0.033 mol) Natriumiodid und 50 mL Wasser versetzt. Es wurde 16 Stunden unter Rühren refluxiert. Nach Zugabe von weiteren 23.9 g (0.166 mol) 1-Chlor-2-dimethylaminoethan \* HCl, 45.9 g (0.332 mol) Kaliumcarbonat und 5.0 g (0.033 mol) Natriumiodid wurde 5 Stunden unter Rühren refluxiert. Bei RT wurden die anorganischen Salze abfiltriert. Das Filtrat wurde i. vac.

30 eingengt und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die org. Phase wurde 2x mit halbges.

wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 30.57 g (64 % der Theorie)

$C_{11}H_{17}N_3O_4S$  (M= 287.340)

5 Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 288

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 288

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1)

Z22c) N-(4-Amino-phenyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-methansulfonsäureamid

10 9.00 g (31.3 mmol) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(4-nitro-phenyl)-

methansulfonsäureamid wurden in 120 mL MeOH gelöst. Nach Zugabe von 1.0 g

Palladium/Kohle 10% wurde bei RT und 50 psi H<sub>2</sub>-Atmosphäre 1 Stunde hydriert. Das

Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit Ether/Petrolether = 1:1 verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Ether/Petrolether

15 = 1:1 gewaschen und getrocknet.

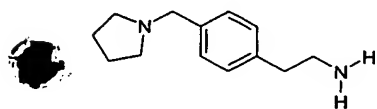
Ausbeute: 7.65 g (95.% der Theorie)

Schmelzpunkt: 151-152°C

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1)

20

Zwischenprodukt 23:



25 Z23a) 4-Cyanomethyl-benzoesäureethylester

Zu einer Lösung aus 147,5 g (2,263 mol) Kaliumcyanid in 250 ml heißem Wasser wird tropfenweise ein Lösung von 500 g (2,057 mol) 4-Brommethyl-benzoesäureethylester in 1000 ml Ethanol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und 12 Stunden bei RT gerührt. Es werden weitere 73,7 g (0,5 mol)

30 Kaliumcyanid zugegeben und zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der in der Reaktionsmischung vorhandene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat über ein Gemisch aus Kieselgel und Aktivkohle filtriert. Das erhaltene Filtrat wird eingengt und der Rückstand auf 1000 ml Wasser gegossen. Die wässrige Lösung wird mit MTBE

extrahiert und die organische Phase dreimal mit Wasser extrahiert. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/ Essigsäureethylester 8:2).

5 Ausbeute: 164,46 g (42,2 % d. Theorie)

$C_{11}H_{11}NO_2$  (M= 189,216)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 190

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 190

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 8:2)

10

Z23b) 4-Cyanomethyl-benzoesäure

Eine Lösung von 10 g (53 mol) 4-Cyanomethyl-benzoesäureethylester und 2,02 ml einer 1 M Natronlauge in 100 ml Ethanol wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeeengt und der Rückstand mit Eiswasser

15 versetzt. Es wird solange konzentrierte Salzsäure zur Reaktionslösung zugetropft bis kein Niederschlag mehr entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 4,7 g (55 % d. Theorie)

$C_9H_7NO_2$  (M= 161,162)

20 ber.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 160

gef.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 160

Z23c) (4-Hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril

Zu einer Lösung von 4,7 g (29 mol) 4-Cyanomethyl-benzoesäure in 250 ml

25 Tetrahydrofuran werden 5,17 g (32 mol) CDI gegeben und bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Diese Reaktionsmischung wird zu einer Lösung von 3,29 g (87 mol) Natriumborhydrid in 200 ml Wasser derart zugetropft, dass die Temperatur 30°C nicht übersteigt. Es werden zwei Stunden nachgerührt und die Reaktionsmischung mit Kaliumhydrogensulfat-Lösung auf pH 3-4 eingestellt. Anschließend wird mit EtOAc  
30 extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abgetrennt.

Ausbeute: 2,6 g (60,9 % d. Theorie)

$C_9H_9NO$  (M= 147,178)

ber.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 146

gef.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 146

Z23d) (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril

- 5 Zu einer Lösung von 2,6 g (17,66 mmol) (4-Hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril in 25 ml MTBE werden bei 0°C 0,86 ml (9 mmol) Phosphortribromid getropft. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung bei RT mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und diese nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und
- 10 das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 2,9 g (78,1 % d. Theorie)

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrN (M= 210,075)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 209/211

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 209/211

- 15 Z23e) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

0,446 ml (5,44 mmol) Pyrrolidin und 1,366 g (9,882 mmol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml Dimethylformamid eingetragen. Unter Rühren werden 1,038 g (4,941 mmol) (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril zugegeben und 12 Stunden bei RT gerührt. Die

- 20 Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abgezogen.

Ausbeute: 0,732 g (74 % d. Theorie)

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> (M= 200,286)

- 25 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 201

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 201

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Z23f) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

- 30 Eine Reaktionsmischung aus 0,73 g (3,66 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril und 0,1 g Raney-Nickel in 25 ml methanolischer Ammoniaklösung wird 9 Stunden bei 50°C und 3 bar Wasserstoff hydriert.

Ausbeute: 0,72 g (96,4 % d. Theorie)



5 gerührt, mit 10% wässriger Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Produkt wurde unter Stickstoffatmosphäre gelagert.

**Ausbeute: 17.40 g (98 % der Theorie)**

10  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$  (M= 242.751)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 243/245

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 243/245 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

15    Z1c) 2-Brom-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid-hydrobromid

Zu einer Lösung von 5.00 g (21.00 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin in 100 mL Dichlormethan wurde bei 0 °C eine Lösung von 1.86 mL (21.00 mmol) Bromacetyl bromid in 10 mL Dichlormethan zugetropft und das Gemisch wurde 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit

20 Dichlormethan und MTBE gewaschen und bei 40 °C i. vac. getrocknet.

**Ausbeute: 8.20 g (89 % der Theorie)**

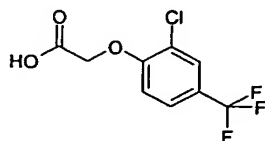
$$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{Br} \text{ (M= 444.597)}$$

'Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 363/365/367

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 363/365/367 (BrCl)

25 HPLC-MS: 4.25 Min. (Stable Bond C18; 3.5  $\mu$ m; Wasser:Acetonitril:Ameisensäure  
9:1:0.01  $\rightarrow$  1:9:0.01 über 9 min)

**Zwischenprodukt 2:**



30 Z2a) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure-ethylester

Zu einer Lösung von 20.00 g (0.102 mol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenol und 11.36 mL (0.102 mol) Brom-essigsäure-ethylester in 300 mL DMF wurde 28.19 g (0.204 mol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 7 Stunden bei 60 °C und 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand mit

- 5 EtOAc versetzt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 23.79 g (83% der Theorie)

$C_{11}H_{10}ClF_3O_3$  (M= 282.649)

Ber. Molpeak (M+Na)<sup>+</sup>: 305/307

- 10 gef.: Molpeak (M+Na)<sup>+</sup>: 305/307 (CI)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.58 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 4:1)

Z2b) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure

Zu einer Lösung von 23.97 g (0.084 mol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure-

- 15 ethylester in 200 mL EtOH wurde 84 mL 2 M wässrige NaOH zugegeben und das

Gemisch 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. EtOH wurde i. vac. eingedampft, der

Rückstand mit Eiswasser verdünnt und mit 2 M wässriger HCl angesäuert. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 70 °C i. vac. getrocknet.

- 20 Ausbeute: 12.33 g (58 % der Theorie)

$C_9H_6ClF_3O_3$  (M= 254.595)

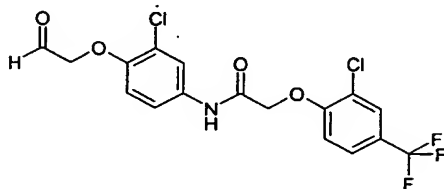
Ber. Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 253/255

gef.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 253/255 (CI)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.04 (Kieselgel, Petrolether /EtOAc 3:2)

25

Zwischenprodukt 3:



Z3a) 2-Chlor-1-(2,2-diethoxy-ethoxy)-4-nitro-benzol

Zu einer Suspension von 22.80 g (0.165 mol) Kaliumcarbonat in 250 mL DMF wurde 26.56 g (0.150 mol) 2-Chlor-4-nitrophenol und 24.25 mL (0.150 mol) 2-Brom-1,1-diethoxy-ethan zugegeben und das Gemisch 24 Stunden auf 140 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 L Wasser verdünnt und mit MTBE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 32.10 g (74 % der Theorie)

$C_{12}H_{16}ClNO_5$  (M= 289.718)

$R_f$ -Wert: 0.7 (Kieselgel, Dichlormethan / Cyclohexan / EtOAc 1:4:1)

10

Z3b) 3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenylamin

Zu einer Suspension von 1.50 g Pd/C (10 %) in 500 mL EtOAc wurde 30 g (0.104 mol) 2-Chlor-1-(2,2-diethoxy-ethoxy)-4-nitro-benzol zugegeben und das Gemisch wurde 2 Stunden bei 20 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac.

15 eingeengt.

Ausbeute: 27.00 g (quantitative Ausbeute)

$C_{12}H_{18}ClNO_3$  (M= 259.735)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 260/262

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 260/262 (Cl)

20  $R_f$ -Wert: 0.75 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Z3c) N-[3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 6.365 g (0.025 mol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Zwischenprodukt 2b) in 100 mL abs. THF wurde 4.495 g (0.028 mol) CDI zugegeben und das Gemisch 30 Minuten bei 50 °C gerührt. 6.494 g (0.025 mol) 3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenylamin wurde zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und 1 Stunde gerührt.

Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 50 °C getrocknet.

30

Ausbeute: 11.40 g (92 % der Theorie)

$C_{21}H_{22}Cl_2F_3NO_5$  (M= 496.314)

Ber. Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 494/496/498

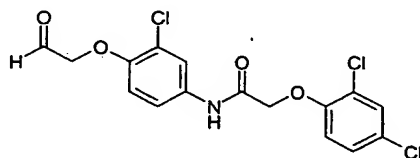
gef.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 494/496/498 (Cl<sub>2</sub>)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel, Petrolether /EtOAc 3:2)

Z3d) N-[3-Chlor-4-(2-oxo-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

- 5 Zu einer Lösung von 11.40 g (0.023 mol) N-[3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid in 130 mL Chloroform wurde bei 0 °C 40 mL Wasser und 130 mL TFA zugegeben und das Gemisch 3.5 Stunden bei 0 °C und 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. wässriger Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert.
- 10 Die vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.
- Ausbeute: 8.40g (86 % der Theorie)
- $C_{17}H_{12}Cl_2F_3NO_4$  (M= 422.191)
- Ber. Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 421/423/425
- 15 gef.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 421/423/425 (Cl<sub>2</sub>)
- R<sub>F</sub>-Wert: 0.14 (Kieselgel, Petrolether /EtOAc 3:2)

Zwischenprodukt 4:



- 20 Z4a) N-[3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid
- Zu einer Lösung von 0.50 g (2.16 mmol) 3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenylamin (Zwischenprodukt Z3b) und 0.74 mL (4.32 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 10 mL Dichlormethan wurde bei 0 °C eine Lösung von 0.57 g (2.38 mmol) (2,4-Dichlor-phenoxy)-acetylchlorid in 4 mL Dichlormethan zugetropft und das Gemisch 1 Stunde bei
- 25 0 °C gerührt. MeOH wurde zugegeben und der ausgefallene Produkt abfiltriert. Das Produkt wurde mit MeOH gewaschen und i. vac. getrocknet.
- Ausbeute: 0.74 g (79% der Theorie)
- $C_{18}H_{18}Cl_3NO_5$  (M= 434.70)
- Ber. Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 432/434/436
- 30 gef.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 432/434/436 (Cl<sub>3</sub>)

$C_{13}H_{20}N_2$  (M= 204,31)

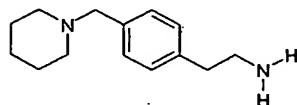
ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 205

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 205

R<sub>F</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

5

Zwischenprodukt 24



10

Z24a) (4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel Z23e aus Piperidin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 1,6 g (39 % d. Theorie)

$C_{14}H_{18}N_2$  (M= 214,31)

15 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 215

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 215

R<sub>F</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc 1:1)

20 Z24b) 2-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin



Hergestellt analog Beispiel Z23f aus (4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Ausbeute: 1,4 g (85,9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{22}N_2$  (M= 218,34)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 219

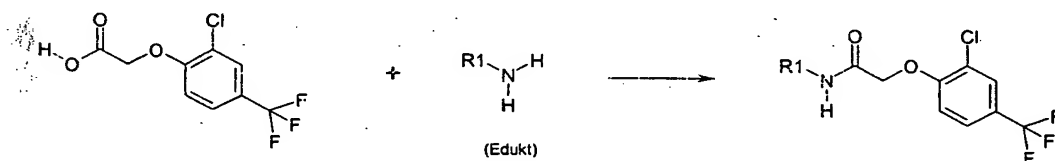
25 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 219

R<sub>F</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift I (TBTU-Kupplung):

- Zu einer Lösung der Carbonsäure (1.0 eq.) in THF oder DMF wird nacheinander Triethylamin (1.5 eq.) oder Hünigbase (1.5eq.) und TBTU (1.0-1.5 eq.) gegeben. Die Mischung wird je nach Carbonsäure 10 Minuten – 12 Stunden zwischen RT und 40°C gerührt bevor das Amin (1.0 eq.) zugegeben wird. Die Reaktion wird 30 Minuten - 24 Stunden zwischen RT und 40°C gerührt, bevor halbgesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben wird. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder Kristallisation. Die Reaktion kann auch im Syntheseautomaten Chemspeed durchgeführt werden.

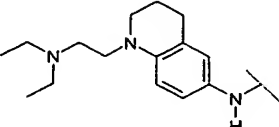
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über die Teilformel R<sup>1</sup>-NH- und die zugehörigen Carbonsäureedukte durch Verweis auf die entsprechende Beispielnummer des Zwischenprodukts definiert sind.

| Bei-<br>spiel | R <sup>1</sup> NH- | Edukt | Summenformel   | Massen-<br>spektrum           | R <sub>F</sub> -<br>Wert | Aus-<br>beute<br>(%) |
|---------------|--------------------|-------|--|-------------------------------|--------------------------|----------------------|
| 1             |                    | Z10   | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 491/493<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.45<br>(A)              | 44                   |
| 2             |                    | Z11b  | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>               | 470/472<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.36<br>(A)              | 64                   |

|    |  |      |                             |                                    |             |    |
|----|--|------|-----------------------------|------------------------------------|-------------|----|
| 3  |  | Z12b | $C_{23}H_{27}ClF_3N_3O_2$   | 470/472<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.22<br>(A) | 44 |
| 4  |  | Z13b | $C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_2O_2$ | 473/475/477<br>[M+H] <sup>+</sup>  | 0.42<br>(A) | 21 |
| 5  |  | Z14b | $C_{25}H_{29}ClF_3N_3O_2$   | 496/498<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.30<br>(A) | 48 |
| 6  |  | Lit. | $C_{21}H_{24}ClF_3N_2O_2$   | 429/431<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.33<br>(A) | 36 |
| 7  |  | Z24b | $C_{23}H_{26}ClF_3N_2O_2$   | 455/457<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.46<br>(A) | 50 |
| 8  |  | Z23f | $C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_2$   | 441/443<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.37<br>(A) | 46 |
| 9  |  | Z15  | $C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ | 477/479/481<br>[M+H] <sup>+</sup>  | 0.22<br>(A) | 31 |
| 10 |  | Z16b | $C_{22}H_{23}ClF_6N_2O_3$   | 513/515<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.27<br>(A) | 39 |
| 11 |  | Z17  | $C_{22}H_{22}Cl_3F_3N_2O_2$ | 509/11/13/15<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.48<br>(A) | 1  |
| 12 |  | Z18b | $C_{23}H_{25}ClF_3N_3O_2$   | 468/470<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.63<br>(A) | 1  |
| 13 |  | Z19b | $C_{21}H_{25}ClF_3N_3O_2$   | 444/446<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.35<br>(A) | 35 |
| 14 |  | Z20b | $C_{22}H_{26}Cl_2F_3N_3O_2$ | 492/494/496<br>[M+H] <sup>+</sup>  | 0.46<br>(A) | 49 |

|    |   |      |                           |                               |             |    |
|----|---|------|---------------------------|-------------------------------|-------------|----|
| 15 |  | Z21b | $C_{24}H_{29}ClF_3N_3O_2$ | 484/486<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.86<br>(B) | 42 |
|----|---|------|---------------------------|-------------------------------|-------------|----|

Lit.: Literatur-bekannt

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

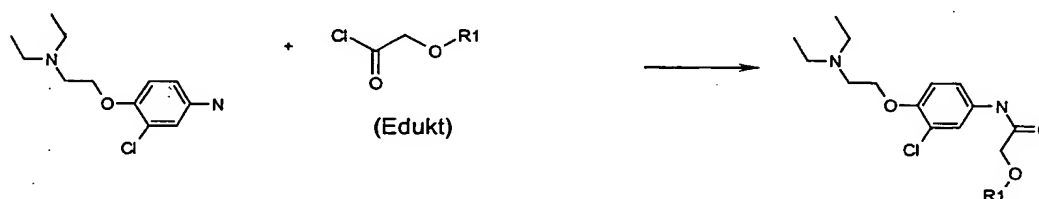
B) EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

5

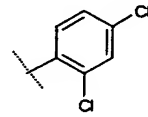
### Allgemeine Arbeitsvorschrift II:

10 Zu einer Lösung aus 1.0 eq. 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin und 4.5-6.0 eq. Triethylamin in THF wird bei 5°C eine Lösung aus 1.0 eq. Säurechlorid in THF langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 25-30°C gerührt, abfiltriert und mit THF gewaschen. Das Filtrat wird i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. Das Zwischenprodukt wird in Acetonitril gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Ether ausgefällt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisation.

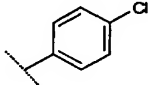
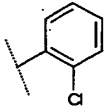
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift II wurden folgende Verbindungen hergestellt:



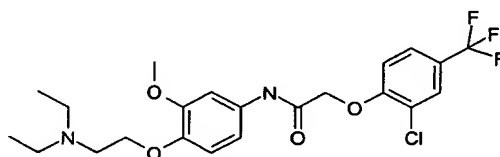
20 wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R<sup>1</sup>- definiert sind. Die zugehörigen Aminedukte sind kommerziell erhältlich und/oder literaturbekannt.

| Bei-<br>spiel | R <sup>1</sup>  | Summenformel                           | Schmelz-<br>punkt | Ausbeute (%) |
|---------------|---|--|-------------------|--------------|
| 16            |  | $C_{20}H_{23}Cl_3N_2O_3 \times$<br>HCl | 186-<br>188°C     | 63           |



|    |   |  |               |    |
|----|---|--|---------------|----|
| 17 |  | $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3 \times$<br>HCl | 171-<br>172°C | 62 |
| 18 |  | $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3 \times$<br>HCl | 183-<br>185°C | 63 |

## Beispiel 19:



## 5 19) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid

Zu einer Lösung von 185 mg (0.73 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (siehe Zwischenprodukt Z2b) in 5 mL Tetrahydrofuran wurde 171 mg (0.82 mmol) CDI gegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten bei 50°C gerührt. Dann wurden 0.1 mL (0.73 mmol) Triethylamin und 200 mg (0.73 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin (siehe Zwischenprodukt Z6b) zugegeben und die Lösung 16 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegeben und 45 Minuten bei RT gerührt. Nach Filtration wurde der Rückstand im Umlufttrockenschrank getrocknet.

10 Ausbeute: 170 mg (49 % der Theorie)

$C_{22}H_{26}ClF_3N_2O_4$  (M= 474.912)

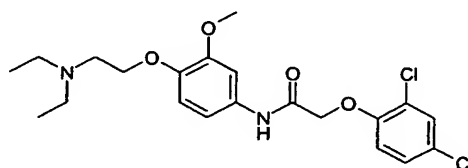
Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 475/477

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 475/477 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

20

## Beispiel 20:



20) 2-(2,4-Dichlor-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid

Zu einer Lösung von 66 mg (0.278 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-

5 phenylamin (Zwischenprodukt Z6b) und 96 µL (0.56 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 1.5 mL abs. Dichlormethan wurde eine Lösung von 70 mg (0.290 mmol) (2,4-Dichlor-phenoxy)-acetylchlorid in 0.5 mL Dichlormethan zugegeben und das Gemisch 15 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

10 gereinigt.

Ausbeute: 77 mg (61 % der Theorie)

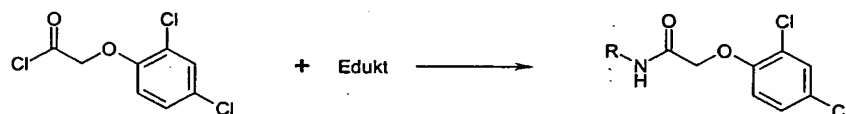
$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$  (M= 441.358)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 441/443/445

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 441/443/445

15 R<sub>F</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

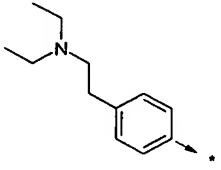
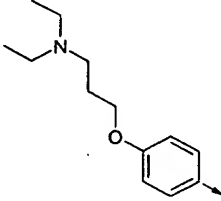
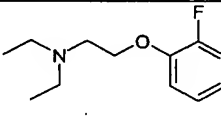
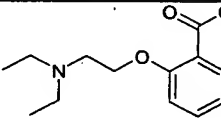
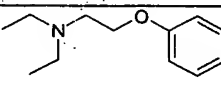
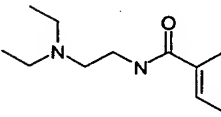
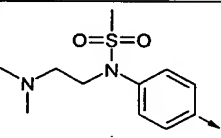
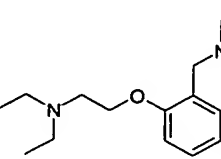
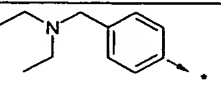
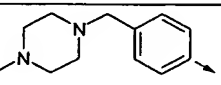
Analog zu Beispiel 20 wurden folgende Verbindungen hergestellt:



20

wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R und die zugehörigen Edukte durch Verweis auf die entsprechende Beispielnnummer des Zwischenprodukts definiert oder als aus der Literatur (Lit.) bekannt angegeben sind.

| Bei-<br>spiel | R | Edukt | Summenformel             | Massen-<br>spektrum               | R <sub>F</sub> -<br>Wert | Aus-<br>beute<br>(%) |
|---------------|---|-------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|----------------------|
| 21            |   | Lit.  | $C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_3$ | 452/454/457<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.12<br>(A)              | 65 %                 |

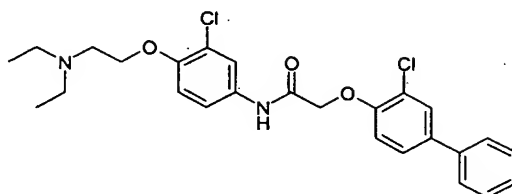
|    |   |      |                           |                                   |             |      |
|----|---|------|---------------------------|-----------------------------------|-------------|------|
| 22 |    | Lit. | $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_2$  | 395/397/399<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.38<br>(A) | 46 % |
| 23 |    | Lit. | $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_3$  | 425/427/429<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.31<br>(A) | 69 % |
| 24 |    | Z8b  | $C_{20}H_{23}Cl_2FN_2O_3$ | 429/431/433<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.34<br>(A) | 66 % |
| 25 |    | Z7b  | $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_5$  | 469/471/473<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.30<br>(A) | 40 % |
| 26 |   | Z5b  | $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$  | 411/413/415<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.33<br>(A) | 89 % |
| 27 |  | Lit. | $C_{21}H_{25}Cl_2N_3O_3$  | 438/440/442<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.28<br>(A) | 52 % |
| 28 |  | Z23c | $C_{19}H_{23}Cl_2N_3O_4S$ | 460/462<br>[M+H] <sup>+</sup>     | 0.40<br>(A) | 36 % |
| 29 |  | Z9c  | $C_{25}H_{39}Cl_2N_3O_3$  | 496/498/500<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.21<br>(A) | 84 % |
| 30 |  | Lit. | $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$  | 381/383<br>[M+H] <sup>+</sup>     | 0.48<br>(A) | 35 % |
| 31 |  | Lit. | $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$  | 408/410/412<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.35<br>(A) | 40 % |

R<sub>F</sub>-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

B= (Kieselgel, EtOAc)

5

Beispiel 32:



32) 2-(3-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

- 10 Zu einer Lösung von 70 mg (0.159 mmol) 2-Brom-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid-hydrobromid (Zwischenprodukt Z1c) und 64 mg (0.314 mmol) 3-Chlor-biphenyl-4-ol in 1 mL abs. DMF wurde 65 mg (0.47 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei 40 °C und 15 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt, die org. Phase mit ges.
- 15 wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 51 mg (67 % der Theorie)

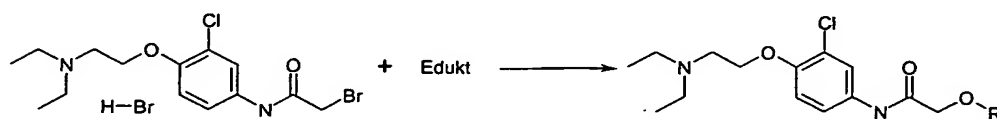
C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M= 487.431)

20 Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 487/489/491

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 487/489/491 (Cl<sub>2</sub>)

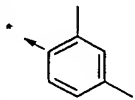
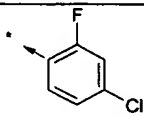
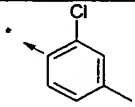
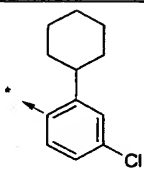
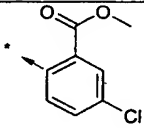
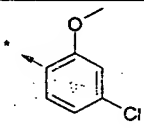
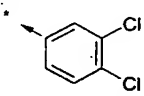
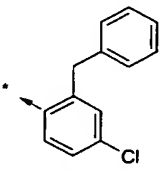
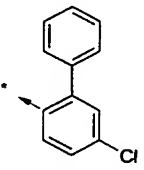
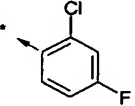
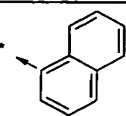
R<sub>F</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

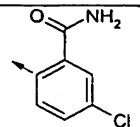
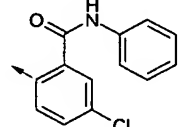
25 Analog zu Beispiel 32 wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich sind.

| Bei-<br>spiel | R | Summenformel   | Massen-<br>spektrum                    | R <sub>f</sub> -Wert | Aus-<br>beute<br>(%) |
|---------------|---|--|--|----------------------|----------------------|
| 33            |   | C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 479/481/483<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.34<br>(A)          | 67 %                 |
| 34            |   | C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                | 467/469/471<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.31<br>(A)          | 63 %                 |
|               |   | C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>                | 469/471/473<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.30<br>(A)          | 80 %                 |
| 36            |   | C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> Br <sub>2</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>              | 533/535/537<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.31<br>(A)          | 82 %                 |
| 37            |   | C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>              | 489/491/495/4<br>95 [M+H] <sup>+</sup> | 0.25<br>(A)          | 74 %                 |
| 38            |   | C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                            | 505/507/509<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.36<br>(A)          | 80 %                 |
| 39            |   | C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>                | 441/443/445<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.38<br>(A)          | 60 %                 |
| 40            |   | C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                | 425/427/429<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.31<br>(A)          | 85 %                 |
| 41            |   | C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>              | 489/491/493/4<br>95 [M+H] <sup>+</sup> | 0.32<br>(A)          | 57 %                 |
| 42            |   | C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                              | 427/429<br>[M+H] <sup>+</sup>          | 0.31<br>(A)          | 78 %                 |

|    |   |                           |                                       |             |      |
|----|---|---------------------------|---------------------------------------|-------------|------|
| 43 |    | $C_{22}H_{29}ClN_2O_3$    | 405/407<br>[M+H] <sup>+</sup>         | 0.30<br>(A) | 73 % |
| 44 |    | $C_{20}H_{23}Cl_2FN_2O_3$ | 429/431/433<br>[M+H] <sup>+</sup>     | 0.26<br>(A) | 74 % |
| 45 |    | $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_3$  | 425/427/429<br>[M+H] <sup>+</sup>     | 0.19<br>(A) | 54 % |
| 46 |    | $C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_3$  | 493/495/497<br>[M+H] <sup>+</sup>     | 0.24<br>(A) | 62 % |
| 47 |    | $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_5$  | 469/471/473[<br>M+H] <sup>+</sup>     | 0.25<br>(A) | 68 % |
| 48 |   | $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$  | 441/443/445<br>[M+H] <sup>+</sup>     | 0.31<br>(A) | 80 % |
| 49 |  | $C_{20}H_{23}Cl_3N_2O_3$  | 445/447/449/4<br>51[M+H] <sup>+</sup> | 0.26(A)     | 66 % |
| 50 |  | $C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$  | 501/503/505[<br>M+H] <sup>+</sup>     | 0.36<br>(A) | 93 % |
| 51 |  | $C_{26}H_{28}Cl_2N_2O_3$  | 487/489/491[<br>M+H] <sup>+</sup>     | 0.36<br>(A) | 83 % |
| 52 |  | $C_{20}H_{23}Cl_2FN_2O_3$ | 429/431/433[<br>M+H] <sup>+</sup>     | 0.36<br>(A) | 64 % |
| 53 |  | $C_{24}H_{27}ClN_2O_3$    | 427/429<br>[M+H] <sup>+</sup>         | 0.32<br>(A) | 84 % |

|    |   |                          |                                   |             |      |
|----|---|--------------------------|-----------------------------------|-------------|------|
| 54 |  | $C_{21}H_{25}Cl_2N_3O_4$ | 454/456/458[ $M+H$ ] <sup>+</sup> | 0.08<br>(A) | 72 % |
| 55 |  | $C_{27}H_{29}Cl_2N_3O_4$ | 530/532/534[ $M+H$ ] <sup>+</sup> | 0.23<br>(A) | 48 % |

R<sub>F</sub>-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

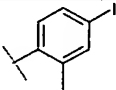
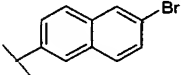
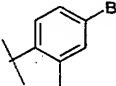
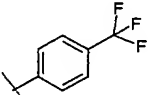
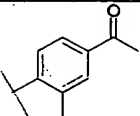
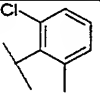
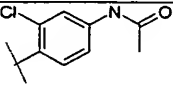
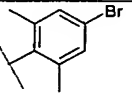
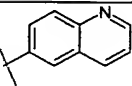
### 5 Allgemeine Arbeitsvorschrift III (Phenolalkylierungl):

Zu einer Lösung des Alkylbromides (siehe Zwischenprodukt Z1c) (1.0 eq.) in DMF wird nacheinander Phenol (2.0 eq.) und Kaliumcarbonat (3.0-5.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 48-72 Stunden bei RT unter Stickstoffatmosphäre gerührt, bevor auf Wasser gegeben wird. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder Kristallisation.

15 Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift III wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R1 definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich sind.

| Bei-<br>spiel | R1  | Summenformel   | Massen-<br>spektrum               | R <sub>F</sub> -Wert | Aus-<br>beute<br>(%) |
|---------------|---|--|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| 56            |    | C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClIN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>               | 517/519<br>[M+H] <sup>+</sup>     | 0.32<br>(A)          | 47                   |
| 57            |    | C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>              | 505/507/509<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.42<br>(A)          | 20                   |
| 58            |    | C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>              | 469/471/473<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.33<br>(A)          | 49                   |
| 59            |    | C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 445/447<br>[M+H] <sup>+</sup>     | 0.32<br>(A)          | 56                   |
| 60            |   | C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>                | 433/435<br>[M+H] <sup>+</sup>     | 0.37<br>(A)          | 23                   |
| 61            |  | C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>  | 425/427/429<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.42<br>(A)          | 24                   |
| 62            |  | C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>  | 468/470/472<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.26<br>(A)          | 21                   |
| 63            |  | C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>              | 483/485/487<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.32<br>(A)          | 48                   |
| 64            |  | C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>                | 428/430<br>[M+H] <sup>+</sup>     | 0.23<br>(A)          | 12                   |

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / Ammoniak = 90:10:1

5

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift IV. (PhenolalkylierungII):

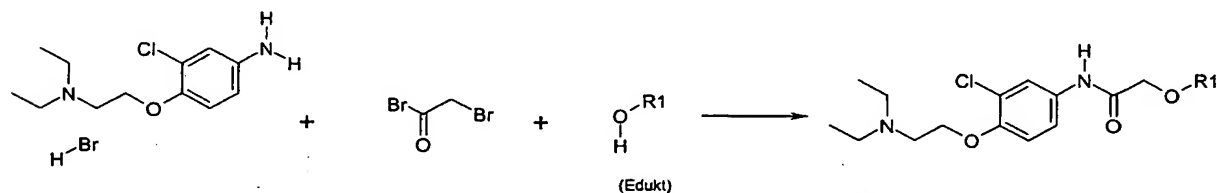
10 Zu einer Lösung des Anilines (siehe Zwischenprodukt Z1b) (1.0 eq.) in DMF wird bei – 10°C Bromacetyl bromid (1.0 eq.) in Dioxan zugetropft. Anschließend wird auf RT erwärmt und nacheinander Phenol (1.0 eq.) in DMF und Kalium-*tert*-butylat (2.0 eq.) in *tert*-Butanol zugegeben. Die Mischung wird 4 Stunden auf 80°C erhitzt. DMF wird im



Vakuum abgezogen und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die Essigesterlösung wird 1x mit 10 %-iger  $K_2CO_3$ -Lösung, dann 2x mit Wasser gewaschen. Der EtOAc wird im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie.

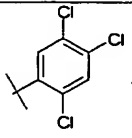
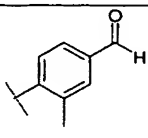
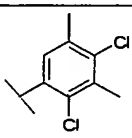
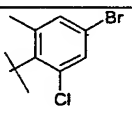
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift IV wurden folgende Verbindungen hergestellt:

5



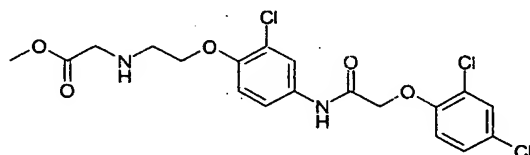
wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R1 definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich sind.

| Bei-<br>spiel | R1 | Summenformel               | Massen-<br>spektrum                    | R <sub>f</sub> -Wert | Aus-<br>beute<br>(%) |
|---------------|----|----------------------------|--|----------------------|----------------------|
| 65            |    | $C_{21}H_{23}ClF_3N_3O_5$  | 490/492<br>[M+H] <sup>+</sup>          | 0.24<br>(A)          | 6                    |
| 66            |    | $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_5$   | 456/458/460<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.28<br>(A)          | 7                    |
| 67            |    | $C_{24}H_{25}Br_2ClN_2O_5$ | 583/85/87/89<br>[M+H] <sup>+</sup>     | 0.50<br>(A)          | 7                    |
| 68            |    | $C_{25}H_{29}ClN_2O_4$     | 455/457<br>[M+H] <sup>+</sup>          | 0.24<br>(A)          | 13                   |
| 69            |    | $C_{20}H_{22}Cl_4N_2O_3$   | 479/81/83/85<br>/87 [M+H] <sup>+</sup> | 0.28<br>(A)          | 10                   |
| 70            |    | $C_{20}H_{22}BrCl_3N_2O_3$ | 521/23/25/27<br>[M+H] <sup>+</sup>     | 0.28<br>(A)          | 10                   |

|    |   |                            |                                    |             |   |
|----|---|----------------------------|------------------------------------|-------------|---|
| 71 |  | $C_{20}H_{22}Cl_4N_2O_3$   | 477/79/81/83<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.23<br>(A) | 8 |
| 72 |  | $C_{22}H_{27}ClN_2O_4$     | 419/421<br>[M+H] <sup>+</sup>      | 0.25<br>(A) | 5 |
| 73 |  | $C_{22}H_{27}Cl_3N_2O_3$   | 473/75/77/79<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.31<br>(A) | 8 |
| 74 |  | $C_{21}H_{25}BrCl_2N_2O_3$ | 503/05/07/09<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.28<br>(A) | 8 |

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / Ammoniak = 90:10:1

Beispiel 75:



5

75) (2-((2-Chlor-4-[2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy)-ethylamino)-essigsäure-methylester

Zu einer Suspension von 45 mg (0.36 mmol) Amino-essigsäure-methylester-

hydrochlorid in 2 mL Dichlormethan / THF (1:1) wurde 75 µL (0.54 mmol) Triethylamin und 70 mg (0.18 mmol) N-[3-Chlor-4-(2-oxo-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid zugegeben. 114 mg (0.54 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid wurde zugegeben und das Gemisch 3 Stunden bei RT gerührt. 100 mL 2 N wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und die wässrige Phase mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingengt und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 71 mg (78 % der Theorie)

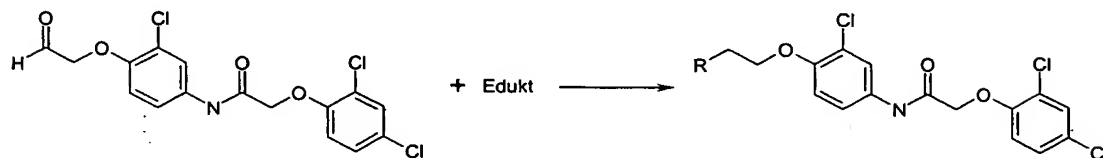
$C_{19}H_{19}Cl_3N_2O_5$  (M= 461.733)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 461/463/465/467

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 461/463/465/467 (Cl<sub>3</sub>)

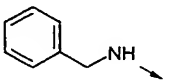
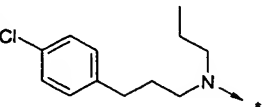
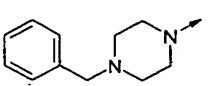
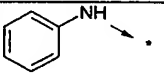
R<sub>F</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel, EtOAc)

5 Analog zu Beispiel 75 wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich sind.

| Bei-<br>spiel | R | Summenformel  | Massen-<br>spektrum                   | R <sub>F</sub> -Wert | Aus-<br>beute<br>(%) |
|---------------|---|---|---------------------------------------|----------------------|----------------------|
| 76            |   | C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 457/459/461/463<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.30<br>(A)          | 66 %                 |
| 77            |   | C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 443/445/447/449<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.28<br>(A)          | 70 %                 |
| 78            |   | C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | 459/461/463/465<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.18<br>(B)          | 72 %                 |
| 79            |   | C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 547/549/551/553<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.19<br>(B)          | 52 %                 |
| 80            |   | C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | 472/474/476/478<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.31<br>(A)          | 66 %                 |
| 81            |   | C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | 460/462/464/466<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.19<br>(A)          | 42 %                 |
| 82            |   | C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 505/507/509/511<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.61<br>(B)          | 78 %                 |
| 83            |   | C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 471/473/475/477                       | 0.41                 | 64 %                 |

|    |   |                          | $[M+H]^+$                    | (B)         |      |
|----|---|--------------------------|------------------------------|-------------|------|
| 84 |  | $C_{23}H_{21}Cl_3N_2O_3$ | 479/481/483/485<br>$[M+H]^+$ | 0.16<br>(B) | 69 % |
| 85 |  | $C_{28}H_{30}Cl_3N_2O_3$ | 583/585/587/589<br>$[M+H]^+$ | 0.51<br>(B) | 56 % |
| 86 |  | $C_{27}H_{28}Cl_3N_3O_3$ | 548/550/552/554<br>$[M+H]^+$ | 0.10<br>(B) | 82 % |
| 87 |  | $C_{22}H_{19}Cl_3N_2O_3$ | 465/467/469/471<br>$[M+H]^+$ | 0.51<br>(C) | 58 % |

$R_F$ -Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

B= (Kieselgel, EtOAc)

C= (Kieselgel, EtOAc / Hexan 1:1)

5

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift V (Reduktive-Aminierung):

Zu einer Lösung des Aldehydes (siehe Zwischenprodukt Z3d) (1.0 eq.) und Amin (2.0

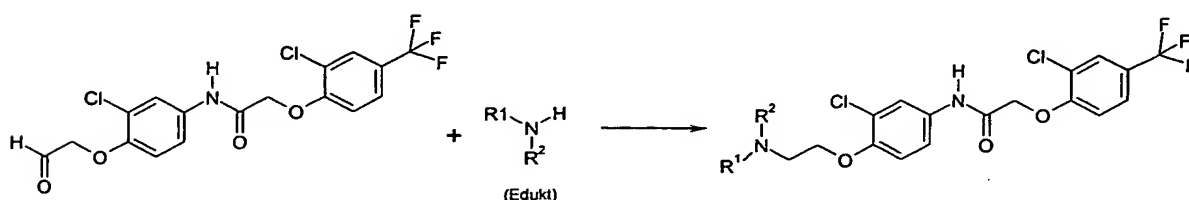
10 eq.) in THF wird konz. Salzsäure gegeben (2.0 eq.) oder mit Eisessig ein pH Wert zwischen 4-6 eingestellt. Die Mischung wird 10 Minuten bei RT gerührt und dann wird

Natriumcyanborhydrid (2.0 eq.) in THF oder Natriumtriacetoxyborhydrid (2.0 eq.)

zugegeben. Die Reaktionsmischung wird je nach Amin bei RT bis 60°C 30 Minuten – 24 Stunden gerührt, bevor mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung versetzt wird.

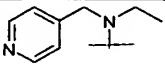
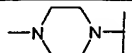
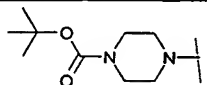
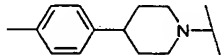

15 Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Ether wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder Kristallisation.

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift V wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest  $R^1R^2N$ - definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich oder aus der Literatur bekannt sind.

| Bei-<br>spiel | $R^1R^2N$ - | Summenformel                | Massen-<br>spektrum               | $R_f$ -Wert | Aus-<br>beute<br>(%) |
|---------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|----------------------|
| 88            |             | $C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$ | 477/479/481<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.13<br>(A) | 27                   |
| 89            |             | $C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$ | 493/495/497<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.26<br>(B) | 8                    |
| 90            |             | $C_{20}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$ | 465/67/69<br>[M+H] <sup>+</sup>   | 0.25<br>(B) | 4                    |
| 91            |             | $C_{24}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$ | 534/536 [M+H] <sup>+</sup>        | 0.10<br>(B) | 30                   |
| 92            |             | $C_{20}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$ | 465/467/469<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.28<br>(B) | 9                    |
| 93            |             | $C_{26}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$ | 541/543/545<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.80<br>(B) | 10                   |
| 94            |             | $C_{26}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$ | 539/541/543<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.35<br>(B) | 19                   |
| 95            |             | $C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_4$ | 509/511/513<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.37<br>(B) | 7                    |
| 96            |             | $C_{23}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$ | 522/524/526<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.18<br>(B) | 8                    |
| 97            |             | $C_{29}H_{36}Cl_2F_3N_3O_5$ | 634/636/638<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.32<br>(B) | 6                    |
| 98            |             | $C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$ | 513/515/517<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.47<br>(C) | 27                   |
| 99            |             | $C_{25}H_{29}Cl_2F_3N_2O_3$ | 533/535/537<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.37<br>(C) | 1                    |
| 100           |             | $C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O_4$ | 493/495 [M+H] <sup>+</sup>        | 0.33<br>(B) | 13                   |

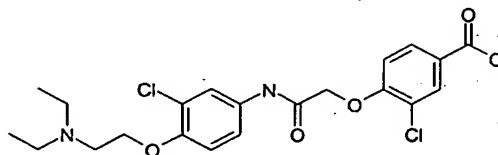
|     |   |                             |                                   |             |    |
|-----|---|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|----|
| 101 |  | $C_{25}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$ | 542/544/546<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.35<br>(B) | 10 |
| 102 |  | $C_{22}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$ | 506/508/510<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.15<br>(B) | 1  |
| 103 |  | $C_{26}H_{30}Cl_2F_3N_3O_5$ | 592/594/596<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.55<br>(B) | 21 |
| 104 |  | $C_{29}H_{29}Cl_2F_3N_2O_3$ | 581/583/585<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.55<br>(B) | 18 |
| 105 |  | $C_{23}H_{27}Cl_2F_3N_2O_3$ | 507/509/511<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.65<br>(B) | 6  |



Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 95:5:0.5  
 B) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1  
 C) Dichlormethan / MeOH = 9:1

5

Beispiel 106:



106) 3-Chlor-4-[[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbamoyl]-methoxy]-benzoesäure



10 Eine Lösung aus 1.8 g (3.835 mmol) 3-Chlor-4-[[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbamoyl]-methoxy]-benzoesäuremethylester (aus Beispiel 35) und 2 mL 2 M wässrige NaOH-Lösung in 20 mL MeOH wurde 1 Stunde refluxiert. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingengt, mit Wasser verdünnt und mit HCl schwach angesäuert. Nach 3 Tagen bei RT wurde die Lösung i. vac. eingengt. Der Rückstand

15 wurde mit kaltem EtOH verrieben und der Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 230 mg (13 % der Theorie)

$C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_5$  (M= 455.342)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 454/456/458

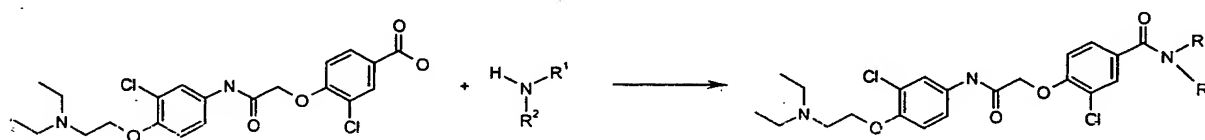
gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 454/456/458 (Cl<sub>2</sub>)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.05 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift VI:

- 5 Eine Lösung aus 1.0 eq. 3-Chlor-4-[[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbonyl]-methoxy]-benzoesäure (aus Beispiel 106) und 1.07 eq. TBTU in DMF wird bei RT vorgelegt. Nach Zugabe von 1.07 eq. Triethylamin wird 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 7.0 eq. Amin zugegeben und 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser oder 5%iger Natriumcarbonat-Lösung versetzt.
- 10 Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift VI wurden folgende Verbindungen hergestellt:



- 15 wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N- definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich oder aus der Literatur bekannt sind.

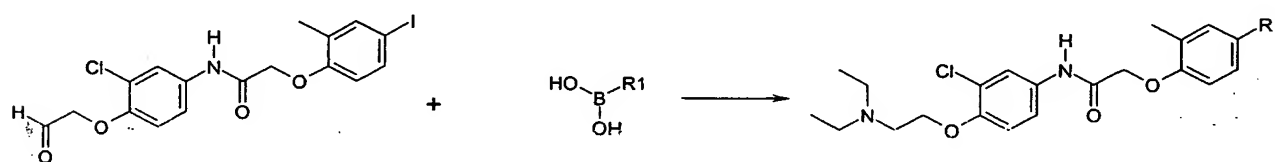
| Bei-<br>spiel | R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> N-                        | Summenformel   | Massen-<br>spektrum               | R <sub>F</sub> -Wert | Aus-<br>beute<br>(%) |
|---------------|---|--|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| 107           | <br>aus (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 454/456/458<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.37<br>(A)          | 59                   |
| 108           |   | C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 468/470/472<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.38<br>(A)          | 57                   |
| 109           |   | C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 482/484/486<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.38<br>(A)          | 55                   |

- 20 Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

# Allgemeine Arbeitsvorschrift VII (Suzuki-Kupplung):

Zu einer Lösung des Iodides (1.0 eq.; siehe Beispiel 56) in Toluol und 2M-Natriumcarbonat-Lösung (4.0 eq.) werden nacheinander Boronsäure (2.0 eq.) und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (0.1 eq.) gegeben und über Nacht bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 % wässrige Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie.

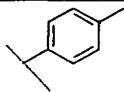
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift VII wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R<sup>1</sup> definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich oder aus der Literatur bekannt sind.

| Bei-<br>spiel | R <sup>1</sup> | Summenformel  | Massen-<br>spektrum               | R <sub>F</sub> -Wert | Aus-<br>beute<br>(%) |
|---------------|----------------|---|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| 110           |                | C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 501/503/505<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.30<br>(A)          | 4                    |
| 111           |                | C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 501/503/505<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.30<br>(A)          | 4                    |
| 112           |                | C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 501/503/505<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.30<br>(A)          | 6                    |
| 113           |                | C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>               | 497/499/501<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.27<br>(A)          | 8                    |

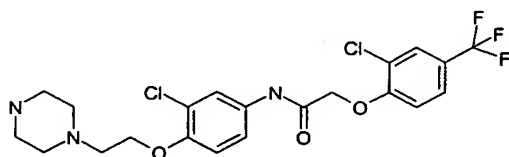


|     |   |                        |                               |         |    |
|-----|---|------------------------|-------------------------------|---------|----|
| 114 |  | $C_{28}H_{33}ClN_2O_4$ | 481/483<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0.6 (B) | 21 |
|-----|---|------------------------|-------------------------------|---------|----|

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

B) EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

## 5 Beispiel 115:



115) N-[3-Chlor-4-(2-piperazin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

0.200 g (0.338 mmol) 4-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (aus Beispiel 103) wurden in 5.0 mL Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 0.5 mL (6.760 mmol) Trifluoressigsäure wurde 2 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand mit ges. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. eingeeengt. Die weitere Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie.

Ausbeute: 0.032 g (16 % der Theorie)

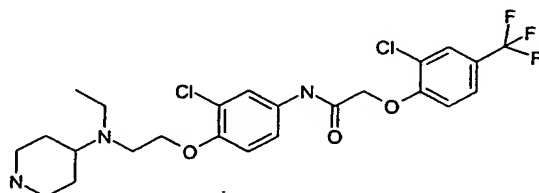
$C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3O_3 \cdot 2 CH_2O_2$  (M= 584.381)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 492/494/496 (Cl<sub>2</sub>)

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 492/494/496 (Cl<sub>2</sub>)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

## Beispiel 116:



116) N-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-piperidin-4-yl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

0.180 g (0.284 mmol) 4-[(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-

- 5 acetyl-amino]-phenoxy}-ethyl)-ethyl-amino]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (aus Beispiel 97) wurden in 5.0 mL Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 0.44 mL (5.680 mmol) Trifluoressigsäure wurde 2 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingengt und der Rückstand mit ges. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde  
10 über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. eingengt. Die weitere Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie.

Ausbeute: 0.011 g (6 % der Theorie)

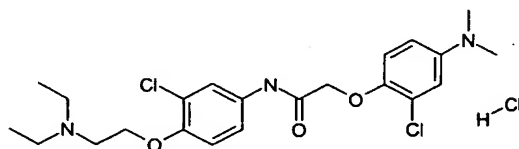
$C_{24}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3 \cdot 2 CH_2O_2$  (M= 626.462)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 534/536/538 (Cl<sub>2</sub>)

- 15 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 534/536/538 (Cl<sub>2</sub>)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 117:



117) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-dimethylamino-phenoxy)-acetamid

94.7 mg (0.200 mmol) 2-(4-Amino-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid (aus Beispiel 118), 0.149 mL (37%ig, 2.000 mmol)

- Formaldehyd-Lösung und 62.8 mg (1.000 mmol) Natrium-cyano-borhydrid wurde bei RT  
25 in 5.0 mL Acetonitril vorgelegt. Unter Rühren wurde mit Eisessig pH 4-5 eingestellt. Nach 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit 12 %iger HCl angesäuert und 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit 20 %iger Kaliumcarbonat-Lösung schwach alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. eingengt. Der Rückstand  
30 wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; EtOAc / 10 % konz.

wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95). Der ölige Rückstand wurde mit etherischer HCl versetzt, i. vac. eingengt und in 10 mL Isopropanol gelöst. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 0.035 g (36 % der Theorie)

5  $C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3 \cdot HCl$  (M= 490.862)

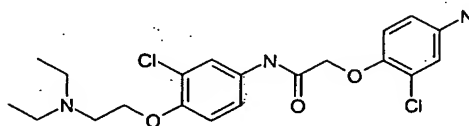
Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 454/456/458 (Cl<sub>2</sub>)

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 454/456/458 (Cl<sub>2</sub>)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

10

Beispiel 118:



118) 2-(4-Amino-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

15 0.310 g (0.679 mmol) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy)-acetamid (aus Beispiel 66) wurde in 10.0 mL EtOAc gelöst. Nach Zugabe von 0.030 g Pt/C (5%) wurde bei RT und 15 psi H<sub>2</sub>-Atmosphäre 5 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit wenig EtOH gelöst. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 0.050 g (17 % der Theorie)

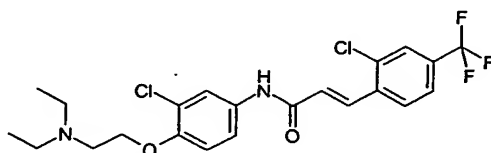
$C_{20}H_{25}Cl_2N_3O_3$  (M= 426.347)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 426/428/430 (Cl<sub>2</sub>)

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 426/428/430 (Cl<sub>2</sub>)

25 R<sub>F</sub>-Wert: 0.24 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 119:



119) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Zu einer Lösung von 0.28 g (1.00 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin-hydrochlorid (Zwischenprodukt Z1b), 0.25 g (1.00 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure und 0.34 g (1.05 mmol) TBTU in 10 mL abs. THF wurde 0.29 mL (2.10 mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit ges. wässriger

Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95) gereinigt.

Ausbeute: 150 mg (32 % der Theorie)

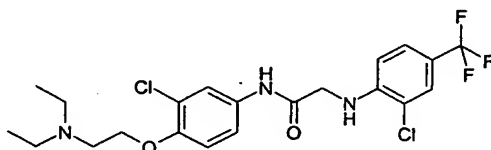
$C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$  (M= 475.342)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 475/477/479

gef. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 475/477/479 (Cl<sub>2</sub>)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 95:5:1)

Beispiel 120:



120) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid

Eine Lösung von 0.228 g (0.511 mmol) 2-Brom-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid-hydrobromid (Zwischenprodukt Z1c) und 0.200 g (1.023 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenylamin in 5 mL DMF wurde 16 Stunden bei 90 °C und anschließend 24 Stunden bei 120 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der

Rückstand wurde in DMF gelöst und mittels HPLC-MS (Stable Bond C18; 3.5  $\mu$ m; Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01  $\rightarrow$  1:9:0.01 über 9 min) gereinigt.

Ausbeute: 11 mg (5 % der Theorie)

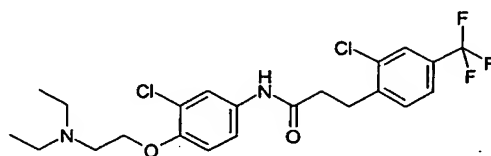
$C_{21}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2$  (M= 478.346)

5 Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 478/480/482

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 478/480/482 (Cl<sub>2</sub>)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.24 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

# 10 Beispiel 121:



## 121a) 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure

Zu einer Suspension von 0.500 g Raney-Nickel in abs. MeOH wurde bei RT 2.00 g (7.981 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure zugegeben und das

15 Gemisch 4 Stunden bei 50 psi H<sub>2</sub>-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

Ausbeute: 1.90 g (94 % der Theorie)

$C_{10}H_8ClF_3O_2$  (M= 252.622)

Ber. Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 251/253

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 251/253 (Cl)

## 121b) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 ausgehend von 0.400 g (1.433 mmol) ) 3-

25 Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin-hydrochlorid (Zwischenprodukt Z1b) und 0.362 g (1.433 mmol) 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure erhalten.

Ausbeute: 340 mg (50% der Theorie)

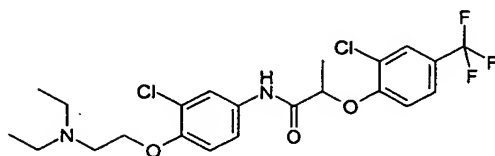
$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$  (M= 477.358)

Ber. Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 477/479/481

30 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 477/479/481 (Cl<sub>2</sub>)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Beispiel 122:



5

122a) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure-ethylester

10.00 g (50.87 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenol, 7.11 mL (55.00 mmol) 2-

Brompropionsäure-ethylester und 7.60 g (55 mmol) Kaliumcarbonat in 100 mL DMF

wurde 16 Stunden bei 50 °C gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde i. vac.

10 eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit 10% wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 14,10 g (93 % der Theorie)

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M= 296.676)

15 Ber. Molpeak (M+Na)<sup>+</sup>: 319/321

gef.: Molpeak (M+Na)<sup>+</sup>: 319/321 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, EtOAc / Petrolether 4:1)

122b) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure

20 Zu einer Lösung von 14.00 g (0.047 mol) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure-ethylester in 100 mL EtOH wurde 50 mL (0.100 mol) 2 M wässrige NaOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. EtOH wurde i. vac. abgedampft, der Rückstand mit Eiswasser verdünnt und mit 2 M wässriger HCl angesäuert. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und

25 bei 70 °C i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 12.10 g (96 % der Theorie)

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M= 268.622)

Ber. Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 267/269

gef.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 267/269 (Cl)

122c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionamid-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 0.364 g (1.500 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Zwischenprodukt Z1b), 0.403 g (1.500 mmol) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure und 0.562 g (1.750 mmol) TBTU in 10 mL abs. THF wurde 0.342 mL (2.000 mmol) Ethyl-diisopropylamin zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95) gereinigt.

Ausbeute: 450 mg (57 % der Theorie)

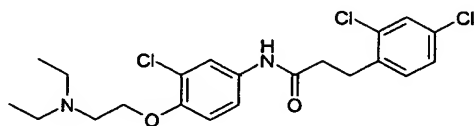
$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3 \cdot HCl$  (M= 529.818)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 493/495/497

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 493/495/497 (Cl<sub>2</sub>)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 95:5:0.5).

Beispiel 123:



123) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichlor-phenyl)-propionamid

Eine Lösung von 0.271 g (1.236 mmol) (3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propionsäure in 3.00 mL Thionylchlorid wurde 2 Stunden bei RT gerührt, i. vac. eingengt und in 10 mL Dichlormethan gelöst. Diese Lösung des Säurechlorids wurde langsam unter Eiskühlung zu einer Lösung von 0.300 (1.236 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Zwischenprodukt Z1b) und 0.32 mL (1.854 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 10 mL Dichlormethan zugetropft und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 60 mg (11 % der Theorie)

$C_{21}H_{25}Cl_3N_2O_2$  (M= 443.)

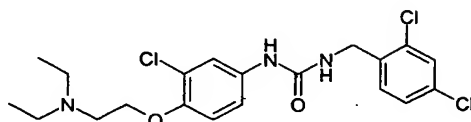
Ber. Molpeak (M-Na)<sup>+</sup>: 441/443/445

gef.: Molpeak (M-Na)<sup>+</sup>: 441/443/445 (Cl<sub>2</sub>)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.27 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

5

Beispiel 124:



124) 1-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichlor-benzyl)-harnstoff

Zu einer Lösung von 345 mg (1.236 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin-hydrochlorid (Zwischenprodukt Z1b) und 0.56 mL (4.000 mmol)

Triethylamin in 40 mL THF wurde 203 mg (1.236 mmol) CDT in 4 mL DMF zugegeben

und das Gemisch 2-Stunden bei RT gerührt. 176 mg (1.236 mmol) 2,4-Dichlor-benzylamin wurde zugegeben, das Reaktionsgemisch 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt

und anschließend i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels

Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 80:20:1) gereinigt und das Produkt mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 300 mg (55 % der Theorie)

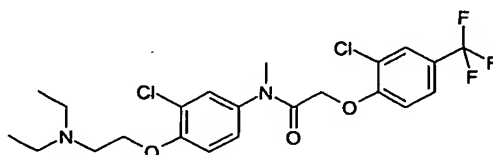
$C_{20}H_{24}Cl_3N_3O_2$  (M= 444.792)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 444/446/448

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 444/446/448 (Cl<sub>3</sub>)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 80:20:1)

25 Beispiel 125:



125a) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester



Zu einer Lösung von 0.500 g (2.06 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin und 0.495 g (2.266 mmol) Boc-Anhydrid in 10 mL Dichlormethan wurde bei RT 0.31 mL (2.266 mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 48 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt und die org. Phase mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 500 mg (71. % der Theorie)

10  $C_{17}H_{27}ClN_2O_3$  (M= 342.869)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 343/345

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 343/345 (Cl)

125b) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin

15 Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Suspension von 165 mg (4.374 mmol)

Lithiumaluminiumhydrid in 20 mL abs. THF eine Lösung von 500 mg (1.458 mmol) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 10 mL THF langsam zugetropft und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. 165 µL Wasser, 165 µL 15% wässrige NaOH-Lösung und weitere 495 µL Wasser wurde zugegeben und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 180 mg (48 % der Theorie)

$C_{13}H_{21}ClN_2O$  (M= 256.778)

25 Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 257/259

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 257/259 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.61 (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

30 125c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-methyl-acetamid

Zu einer Suspension von 231 mg (0.911 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Zwischenprodukt Z2b) in 5 mL abs. THF wurden 293 mg (0.911 mmol) TBTU und 123 mg (0.911 mmol) HOBt in 5 mL zugegeben und das Gemisch 10

Minuten bei RT gerührt. 180 mg (0.701 mmol) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin und 0.18 mL (1.051 mmol) Ethyl-diisopropylamin wurde zugegeben, das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Kieselgel, Dichlormethan /

5 MeOH / konz. wässriger Ammoniak 85:15:1) gereinigt.

Ausbeute: 150 mg (43 % der Theorie)

$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$  (M= 493.357)

Ber. Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 493/495/497

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 493/495/497 (Cl<sub>2</sub>)

10 R<sub>F</sub>-Wert: 0.416 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

15

#### **MCH-1 Rezeptorbindungstest**

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen  
Spezies: Human  
Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen  
Resultate: IC50 Werte

20

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 µg/ml Aprotinin, 1 µg/ml Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/ml verdünnt.

25

200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1. bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM <sup>125</sup>I-tyrosyl melanine concentrating hormone (<sup>125</sup>I-MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiterfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

30

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

5 Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem  $^{125}\text{I}$ -MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC50 Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

10

**MCH-1 Rezeptor-gekoppelter  $\text{Ca}^{2+}$  Mobilisierungstest**

|    |             |   |
|----|-------------|---|
| 15 | Methode:    | Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR <sup>384</sup> )                       |
|    | Spezies:    | Human   |
|    | Testzellen: | Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen                                  |
|    | Resultate:  | 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH $10^{-6}\text{M}$ )<br>2. Messung: pKB Wert |

|             |                                     |                    |
|-------------|-------------------------------------|--------------------|
| Reagentien: | HBSS (10x)                          | (GIBCO)            |
|             | HEPES Puffer (1M)                   | (GIBCO)            |
|             | Pluronic F-127                      | (Molecular Probes) |
|             | Fluo-4                              | (Molecular Probes) |
|             | Probenecid                          | (Sigma)            |
|             | MCH                                 | (Bachem)           |
|             | Rinderserum-Albumin (Protease frei) | (Serva)            |
|             | DMSO                                | (Serva)            |
|             | Ham's F12                           | (BioWhittaker)     |
|             | FCS                                 | (BioWhittaker)     |
|             | L-Glutamine                         | (GIBCO)            |
|             | Hygromycin B                        | (GIBCO)            |
|             | PENStrep                            | (BioWhittaker)     |
|             | Zeocin                              | (Invitrogen)       |

20

Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 ml 10%

FCS, 1% PENStrep, 5 ml L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 ml Hygromycin B (50 mg/ml in PBS) and 1.25 ml Zeocin (100 µg/ml Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität  
5 ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenicid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07%  
10 Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR<sup>384</sup>-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionswellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm)  
15 gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR<sup>384</sup> Gerät gemessen.

#### Datenanalyse:

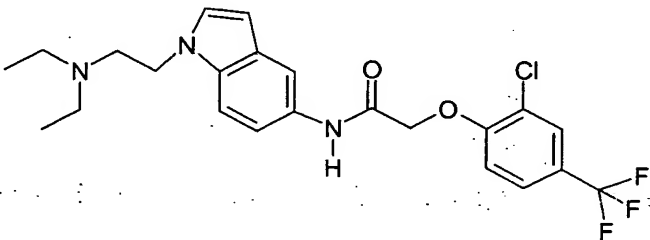
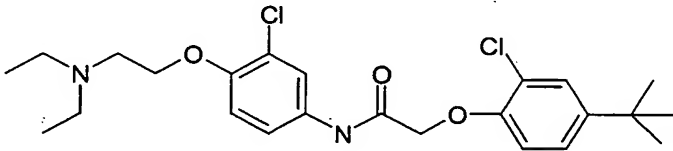
- 20 1. Messung: Die zelluläre Ca<sup>2+</sup>-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10<sup>-6</sup>M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.
- 25 2. Messung: Die zelluläre Ca<sup>2+</sup>-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10<sup>-6</sup>M, Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC50-Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-  
30 Stimulationskurve.

Die Inhibition wird pKB-Wert ausgedrückt:

$$pKB = \log(EC_{50(\text{Testsubstanz} + \text{MCH})} / EC_{50(\text{MCH})} - 1) - \log C_{(\text{Testsubstanz})}$$

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa  $10^{-10}$  bis  $10^{-5}$  M, insbesondere von  $10^{-9}$  bis  $10^{-6}$  M, erhalten.

Folgende IC<sub>50</sub> Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

| Verbindung gemäß Beispiel-Nr. | Struktur   | IC <sub>50</sub> -Wert |
|-------------------------------|--|------------------------|
| 12                            |   | 41 nM                  |
| 34                            |  | 17 nM                  |

Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

Beispiel A

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

|                     |                |
|---------------------|----------------|
| Wirkstoff           | 1.0 mg         |
| Milchzucker         | 20.0 mg        |
| Hartgelatinekapseln | <u>50.0 mg</u> |
| 10                  | 71.0 mg        |

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

15

Beispiel B:

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

20 Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| Wirkstoff              | 1.0 mg    |
| Benzalkoniumchlorid    | 0.002 mg  |
| Dinatriumedetat        | 0.0075 mg |
| 25 Wasser gereinigt ad | 15.0 µl   |

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-

30 Kartuschen abgefüllt.

Beispiel C

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

5 1 Fläschchen enthält:

|                     |         |
|---------------------|---------|
| Wirkstoff           | 0.1 g   |
| Natriumchlorid      | 0.18 g  |
| Benzalkoniumchlorid | 0.002 g |
| Wasser gereinigt ad | 20.0 ml |

10

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel D

15 Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

|             |         |
|-------------|---------|
| Wirkstoff   | 1.0 mg  |
| 20 Lecithin | 0.1 %   |
| Treibgas ad | 50.0 µl |

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen  
25 suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel E

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

30 Zusammensetzung:

|                     |          |
|---------------------|----------|
| Wirkstoff           | 1.0 mg   |
| Natriumchlorid      | 0.9 mg   |
| Benzalkoniumchlorid | 0.025 mg |
| Dinatriumedetat     | 0.05 mg  |



Wasser gereinigt ad 0.1 ml

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes

5 Behältnis abgefüllt.

Beispiel F

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

10 Zusammensetzung:

|                     |        |
|---------------------|--------|
| Wirksubstanz        | 5 mg   |
| Glucose             | 250 mg |
| Human-Serum-Albumin | 10 mg  |
| Glykofurol          | 250 mg |

15 Wasser für Injektionszwecke ad 5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen

20 auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel G

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

25 Zusammensetzung:

|   |        |
|---|--------|
| Wirksubstanz  | 100 mg |
| Monokaliumdihydrogenphosphat = $\text{KH}_2\text{PO}_4$                         | 12 mg  |
| Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 2 mg   |
| Natriumchlorid  | 180 mg |
| 30 Human-Serum-Albumin  | 50 mg  |
| Polysorbat 80   | 20 mg  |
| Wasser für Injektionszwecke ad  | 20 ml  |

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in

5 Ampullen abfüllen.

Beispiel H

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

10 Zusammensetzung:

|                     |        |
|---------------------|--------|
| Wirksubstanz        | 10 mg  |
| Mannit              | 300 mg |
| Human-Serum-Albumin | 20 mg  |

15 Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

20 Lösungsmittel für Lyophilisat:

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| Polysorbat 80 = Tween 80       | 20 mg  |
| Mannit                         | 200 mg |
| Wasser für Injektionszwecke ad | 10 ml  |

25 Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel I

30 Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

|              |        |
|--------------|--------|
| Wirksubstanz | 20 mg  |
| Lactose      | 120 mg |

|                  |       |
|------------------|-------|
| Maisstärke       | 40 mg |
| Magnesiumstearat | 2 mg  |
| Povidon K 25     | 18 mg |

5 Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

10

Beispiel J

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

|    |                          |        |
|----|--------------------------|--------|
| 15 | Wirksubstanz             | 20 mg  |
|    | Maisstärke               | 80 mg  |
|    | Kieselsäure, hochdispers | 5 mg   |
|    | Magnesiumstearat         | 2.5 mg |

20 Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

25 Beispiel K

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

|    |                                  |         |
|----|----------------------------------|---------|
|    | Wirksubstanz                     | 50 mg   |
| 30 | Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad | 1700 mg |

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

5 Beispiel L

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

|    |                                |       |
|----|--------------------------------|-------|
|    | Wirksubstanz                   | 10 mg |
| 10 | Mannitol                       | 50 mg |
|    | Human-Serum-Albumin            | 10 mg |
|    | Wasser für Injektionszwecke ad | 1 ml  |

Herstellung:

- 15 Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfi); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

20

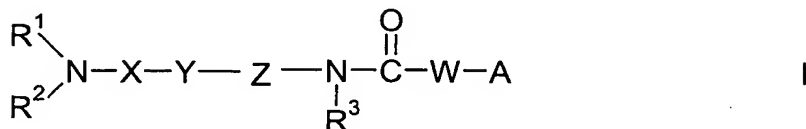


25

30

# Patentansprüche

## 1. Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

$\text{R}^1, \text{R}^2$  unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest  $\text{R}^{11}$  substituierte  $\text{C}_{1-8}$ -Alkyl- oder  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl-Gruppe oder ein gegebenenfalls mit dem Rest  $\text{R}^{12}$  ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  bilden eine  $\text{C}_{2-8}$ -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei  $-\text{CH}_2-$ -Gruppen unabhängig voneinander durch  $-\text{CH}=\text{N}-$  oder  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei  $-\text{CH}_2-$ -Gruppen unabhängig voneinander durch  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$  oder  $-\text{NR}^{13}-$  derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch  $\text{R}^{14}$  ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder

- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

R<sup>3</sup> H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-Alkyl

5

X eine C<sub>1-8</sub>-Alkylen-Brücke, in der

- eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei -CH<sub>2</sub>-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -(SO)-, -(SO<sub>2</sub>)-, -CO- oder -NR<sup>4</sup>- derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

10

wobei die Brücke X mit R<sup>1</sup> unter Einschluss des mit R<sup>1</sup> und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

15

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

20

wobei ein C-Atom mit R<sup>10</sup> und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

25

W unabhängig voneinander eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O-, -CR<sup>7a</sup>=CR<sup>7c</sup>-, -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-NR<sup>8</sup>-, -CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>-CR<sup>7c</sup>R<sup>7d</sup>- und -NR<sup>8</sup>-CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-,

30

Z eine Einfachbindung, C<sub>1-4</sub>-Alkylen, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können,

wobei ein C-Atom der Alkylen-Brücke mit R<sup>10</sup> und/oder ein oder zwei

C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

5

wobei R<sup>1</sup> mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R<sup>1</sup> und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

10

wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

15

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen:

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

20

25

30

wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einen Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH<sub>2</sub>-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, -C(=CH<sub>2</sub>)-, -(SO)- oder -(SO<sub>2</sub>)-Gruppe ersetzt sein können, und

5

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-imino-, Methylen-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-methylen- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

10

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R<sup>21</sup> substituiert sein können,

15

R<sup>4</sup> eine der für R<sup>17</sup> angegebenen Bedeutungen,

R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>,

20

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>,  
R<sup>7c</sup>, R<sup>7d</sup> H, F, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>,

R<sup>8</sup> H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,

25

R<sup>10</sup> Hydroxy, ω-Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkoxy, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkoxy oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkoxy,

30

R<sup>11</sup> C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO- oder Cy-,



- $R^{12}$  eine der für  $R^{20}$  angegebenen Bedeutungen,
- $R^{13}$  eine der für  $R^{17}$  angegebenen Bedeutungen,
- 5  $R^{14}$  Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $R^{15}$ -O-,  $R^{15}$ -O-CO-,  $R^{15}$ -CO-,  $R^{15}$ -CO-O-,  $R^{16}R^{17}N$ -,  $R^{18}R^{19}N$ -CO-,  $R^{15}$ -O- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{15}$ -O-CO- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{15}$ -CO- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{15}$ -CO-O- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{16}R^{17}N$ - $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{18}R^{19}N$ -CO- $C_{1-3}$ -alkyl oder Cy- $C_{1-3}$ -alkyl,
- 10  $R^{15}$  H,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Phenyl oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl,
- $R^{16}$  H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{4-7}$ -Cycloalkenyl,  $C_{4-7}$ -Cycloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{2-3}$ -alkyl,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{2-3}$ -alkyl, Amino- $C_{2-6}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-Amino- $C_{2-6}$ -alkyl, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-Amino- $C_{2-6}$ -alkyl oder Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- $C_{2-6}$ -alkyl,
- 15  $R^{17}$  eine der für  $R^{16}$  angegebenen Bedeutungen oder
- 20 Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylamino- $C_{2-3}$ -alkyl, N-( $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl)-N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- $C_{2-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonylamino- $C_{2-3}$ -alkyl oder N-( $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl)-N( $C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- $C_{2-3}$ -alkyl
- 25  $R^{18}, R^{19}$  unabhängig voneinander H oder  $C_{1-6}$ -Alkyl,
- $R^{20}$  Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl,  $R^{22}$ - $C_{1-3}$ -alkyl oder eine der für  $R^{22}$  angegebenen Bedeutungen,
- 30  $R^{21}$   $C_{1-4}$ -Alkyl,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{2-3}$ -alkyl,  $\omega$ - $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{2-6}$ -alkyl,  $\omega$ - $C_{1-4}$ -Alkyl-amino- $C_{2-6}$ -alkyl,  $\omega$ -Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{2-6}$ -alkyl,  $\omega$ -Cyclo- $C_{3-6}$ -

alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, Phenylcarbonyl oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl,

5 R<sup>22</sup> Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C<sub>1-4</sub>-alkylamino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino, 10 Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)-carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, 15 (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonyl-amino oder Alkylaminocarbonylamino

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>7d</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> bis 20 R<sup>22</sup>, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, Difluormethyl-, 25 Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- und Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

30 das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

mit der Maßgabe für den Fall, dass Y mit -CN substituiertes Phenylen, X -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, Z eine Einfachbindung, R<sup>1</sup> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> H bedeuten, W nicht die Bedeutung -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O- aufweist.

- 10 2. Amid-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Carboxyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, Pyrrolidinyl, 15 Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Piperidinyl, Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl bedeuten,

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

wobei der Phenylrest ein- oder mehrfach mit dem in Anspruch 1 definierten Rest R<sup>12</sup> und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.

- 25 3. Amid-Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> derart eine Alkylen-Brücke gemäß Anspruch 1 bilden, dass R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N- eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R<sup>13</sup> substituiert ist, Morpholin und Thiomorpholin bildet,

wobei gemäß Anspruch 1 ein- oder mehrere H-Atome durch R<sup>14</sup> ersetzt sein können, und/ oder die in der in Anspruch 1 angegebenen Weise mit einer oder

zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann, und/oder

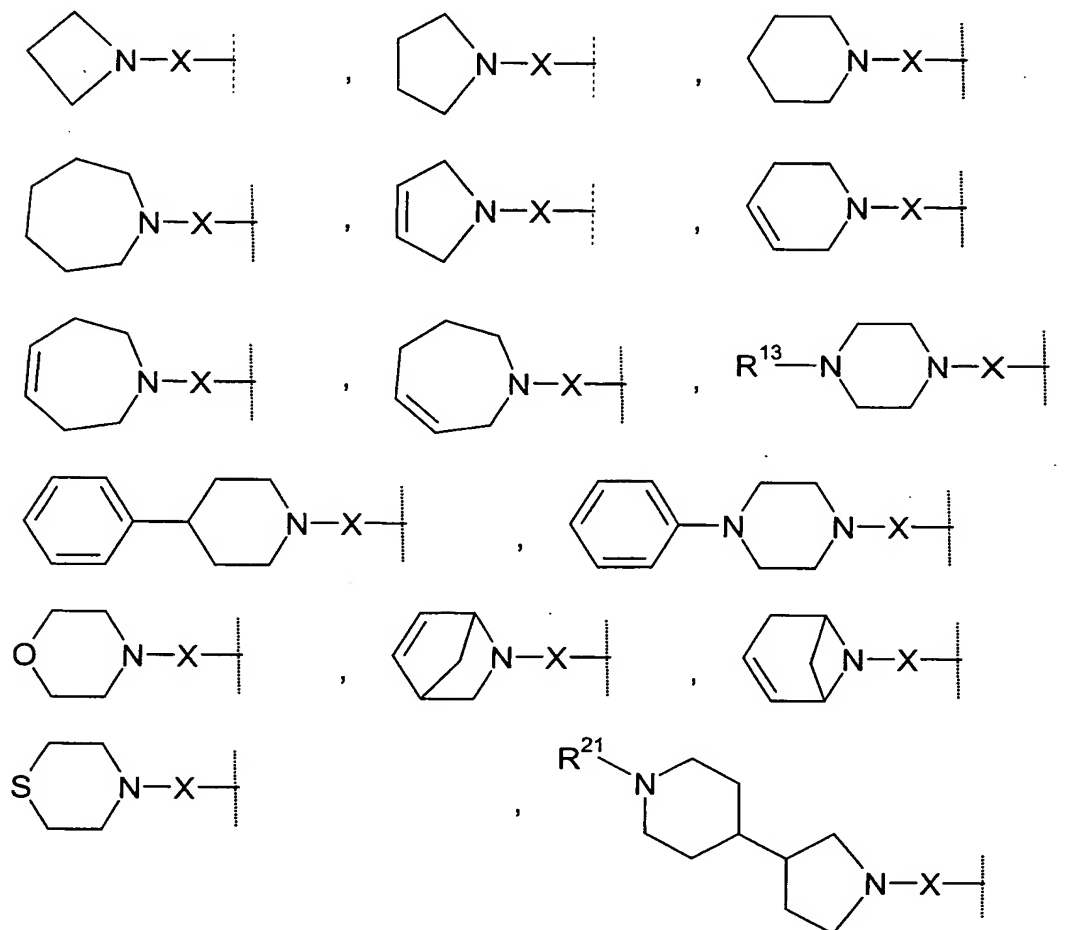
wobei  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  und Cy die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

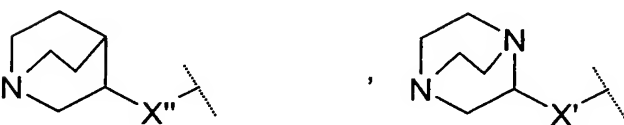
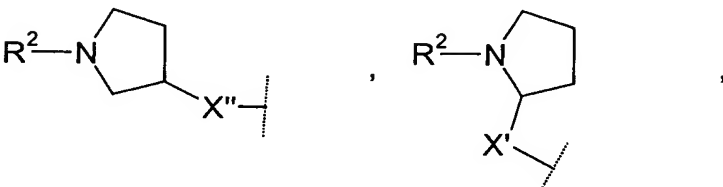
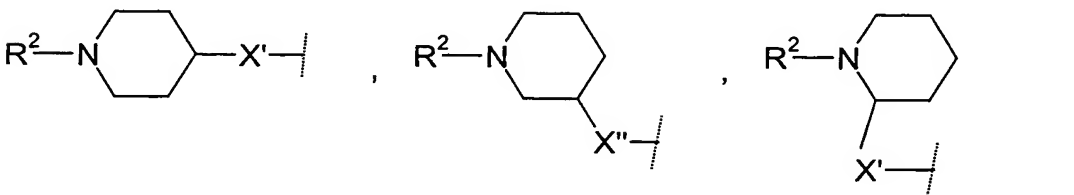
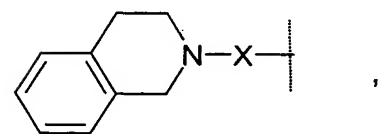
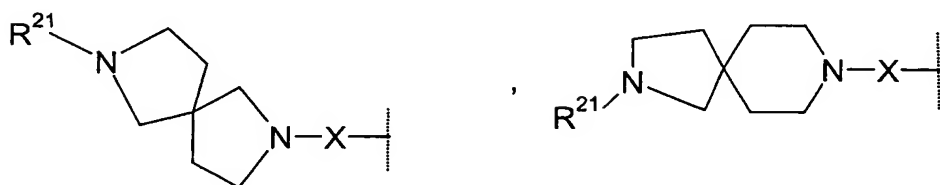
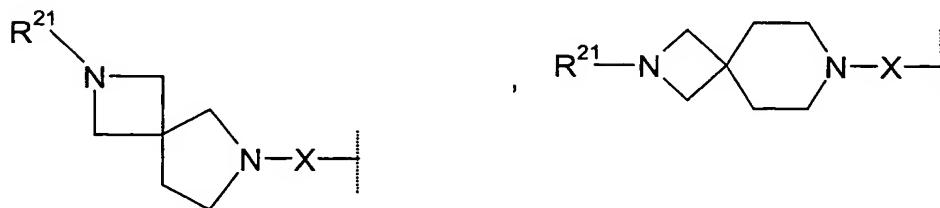
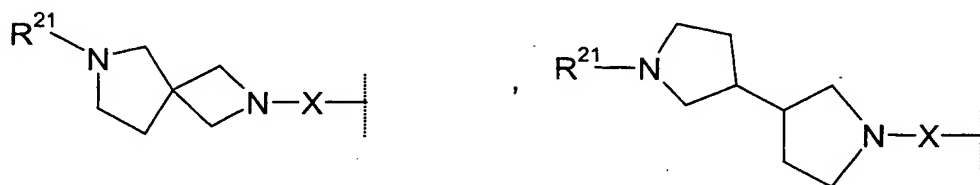
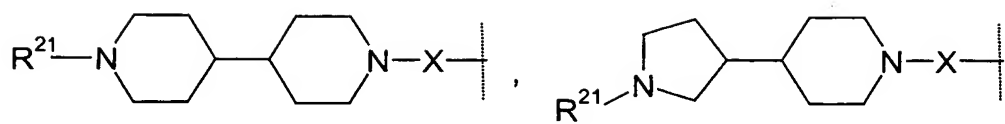
5

4. Amid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch



eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln besitzt





5 worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildeten Heterocyclus durch  $R^{14}$  ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

$X'$ ,  $X''$  unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder  $C_{1-3}$ -Alkylen und

10 für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit  $X'$  bzw.  $X''$  verbunden ist, auch  $-C_{1-3}$ -Alkylen-O-,  $-C_{1-3}$ -Alkylen-NH- oder  $-C_{1-3}$ -Alkylen-N( $C_{1-3}$ -alkyl)-, und

$X''$  zusätzlich auch  $-O-C_{1-3}$ -Alkylen,  $-NH-C_{1-3}$ -Alkylen oder  $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- $C_{1-3}$ -Alkylen und

15 für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit  $X''$  verbunden ist, auch  $-NH$ -,  $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- oder  $-O$ - bedeutet,

20 wobei in den zuvor für  $X'$ ,  $X''$  genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit  $R^{10}$ , vorzugsweise mit einem Hydroxy-,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl- und/oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen  $C_{1-4}$ -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

25 wobei in  $X'$ ,  $X''$  unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

30 worin  $R^2$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

5. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine unverzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch  
-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, C<sub>2-4</sub>-Alkylenoxy oder C<sub>2-4</sub>-Alkylen-NR<sup>4</sup>- bedeutet,

wobei die Brücke X mit R<sup>1</sup> unter Einschluss des mit R<sup>1</sup> und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R<sup>10</sup> und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können und

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>10</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind.

6. Amid-Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass X -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>-CO- und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch  
-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>- bedeutet,

wobei die Brücke X mit R<sup>1</sup> unter Einschluss des mit R<sup>1</sup> und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

wobei in X ein C-Atom mit R<sup>10</sup>, vorzugsweise einem Hydroxy-,  
ω-Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl- und/oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-Rest,

und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

5 wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>10</sup> eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt.

10

7. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Einfachbindung, -CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ist, wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit F, CH<sub>3</sub> oder CF<sub>3</sub> und/oder einfach mit Cl substituiert sein können.

15

8. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass W -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH=CH- bedeutet,

20

worin jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit F, CH<sub>3</sub> oder CF<sub>3</sub> substituiert sein können,

worin R<sup>8</sup> eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt.

25

9. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinoliny, Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny oder Tetrahydro-isochinoliny,

30

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich

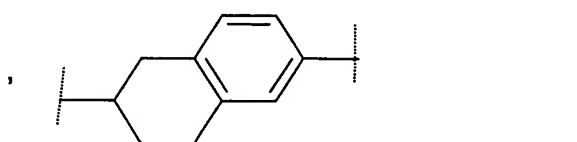
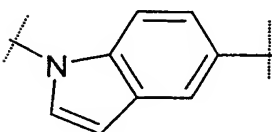
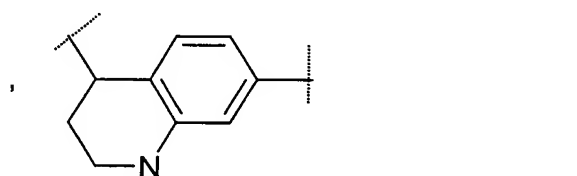
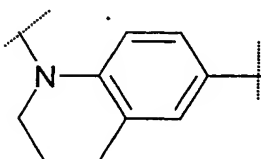
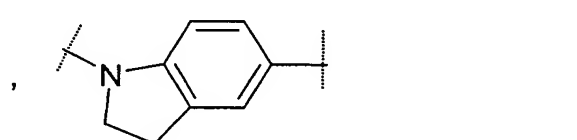
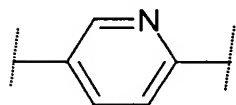
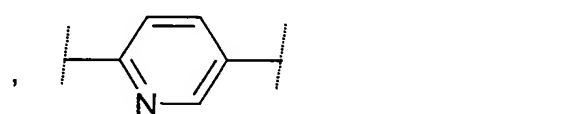
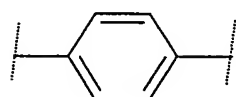


einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit  $R^{21}$  substituiert sein können,

wobei  $R^1$  mit Y und/oder X mit Y wie in Anspruch 1 angegeben verbunden sein können, und

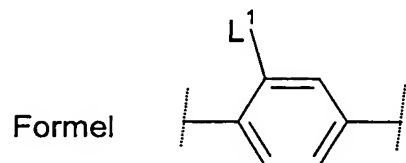
X,  $R^1$ ,  $R^{20}$  und  $R^{21}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

- 10 10. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen



- 15 wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein können, worin  $R^{20}$  und  $R^{21}$  wie in Anspruch 1 definiert sind.

11. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y substituiertes Phenylen der



bedeutet, worin  $L^1$  eine der in Anspruch 1 für  $R^{20}$

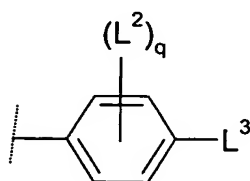
angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise F, Cl, Br, I,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , CN oder  $NO_2$ , besitzt oder H bedeutet.

12. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl bedeutet,

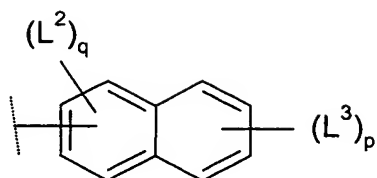
wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein können, und

$R^{20}$  und  $R^{21}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

13. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A substituiertes Phenyl der Formel



oder gegebenenfalls substituiertes Naphthyl der Formel



bedeutet,

worin

$L^2$  eine der in Anspruch R<sup>20</sup> angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN oder NO<sub>2</sub>,

$L^3$  eine der in Anspruch R<sup>20</sup> angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, Phenyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-O-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy, -COO-C<sub>1-4</sub>-alkyl, -COOH, wobei die Phenyl-Gruppe ein- oder mehrfach mit  $L^4$  substituiert sein kann, worin  $L^4$  eine der zu  $L^2$  angegebenen Bedeutungen aufweist,

$p, q$  0, 1 oder 2 ist.

14. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

Y eine Bedeutung gemäß Anspruch 10, vorzugsweise substituiertes Phenylen gemäß Anspruch 11 bedeutet, und/oder

A substituiertes Phenyl gemäß Anspruch 13 bedeutet.

15. Amid-Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

A und Y unabhängig voneinander eine Bedeutung gemäß Anspruch 14 aufweisen und

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und X wie in Anspruch 2, 4 und/oder 6 definiert sind, und

W wie in Anspruch 8 definiert ist,

Z wie in Anspruch 7 definiert ist.

16. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

R<sup>20</sup> F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy bedeutet, wobei mehrfach vorkommende Substituenten R<sup>20</sup> gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können.

17. Amid-Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe der Formeln

- (1) *N*-[3-Chlor-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (2) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-*N*-[3-cyano-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
- (3) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-*N*-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-acetamid
- (4) *N*-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (5) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-*N*-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2,3-dimethyl-1*H*-indol-5-yl]-acetamid
- (6) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-*N*-[4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-acetamid

- (7) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-*N*-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-acetamid
- (8) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-*N*-[1-(2-diethylamino-ethyl)-1*H*-indol-5-yl]-acetamid
- (9) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-*N*-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid
- (10) 2-(2,4-Dichlor-phenoxy)-*N*-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid
- (11) 2-(3-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
- (12) *N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (13) 2-(4-*tert*-Butyl-2-chlor-phenoxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
- (14) 3-Chlor-4-[[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-benzoesäure-methylester
- (15) *N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dibrom-phenoxy)-acetamid
- (16) 2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
- (17) 2-(1-Brom-naphthalen-2-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
- (18) *N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(4-chlor-2-methyl-phenoxy)-acetamid
- (19) *N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(4-iod-2-methyl-phenoxy)-acetamid
- (20) 2-(6-Brom-naphthalen-2-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
- (21) *N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-nitro-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (22) *N*-[3-Chlor-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid
- (23) *N*-[3-Chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

- (24) *N*-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-propyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (25) *N*-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-methyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (26) *N*-{3-Chlor-4-[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (27) *N*-[3-Chlor-4-(2-isopropylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (29) *N*-{4-[2-(Benzyl-ethyl-amino)-ethoxy]-3-chlor-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (30) *N*-{3-Chlor-4-[2-(3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (31) *N*-(3-Chlor-4-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-ethoxy}-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (32) 4-[(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-ethyl-amino]-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester
- (33) *N*-[3-Chlor-4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (34) *N*-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-piperidin-4-yl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (35) *N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-dimethylamino-phenoxy)-acetamid
- (36) (*E*)-*N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid
- (37) *N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-henylamino)-acetamid
- (38) *N*-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionamid

18. Physiologisch verträgliche Salze der Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17.

19. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 18 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

5

20. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18,

10 einschließlich einer Amid-Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, in der Y mit -CN substituiertes Phenylen, X -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, Z eine Einfachbindung, R<sup>1</sup> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> H, W -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O- und A, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> eine Bedeutung gemäß Anspruch 1 aufweisen, sowie deren Salze,

15 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

20

21. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18,

25 einschließlich einer Amid-Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, in der Y mit -CN substituiertes Phenylen, X -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, Z eine Einfachbindung, R<sup>1</sup> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> H, W -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O- und A, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> eine Bedeutung gemäß Anspruch 1 aufweisen, sowie deren Salze,

30

als MCH-Rezeptor Antagonist.

22. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18,

einschließlich einer Amid-Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, in der Y mit -CN substituiertes Phenylen, X -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, Z eine Einfachbindung, R<sup>1</sup> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> H, W -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O- und A, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> eine Bedeutung gemäß Anspruch 1 aufweisen, sowie deren Salze,

zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, einschließlich exogenem Obesitas, hyperinsulinärem Obesitas, hyperplasmischem Obesitas, hyperphysealem Adipositas, hypoplasmischem Obesitas, hypothyroidem Obesitas, hypothalamischem Obesitas, symptomatischem Obesitas, infantilem Obesitas, Oberkörperobesitas, alimentärem Obesitas, hypogonadalem Obesitas, zentralem Obesitas sowie Bulimie, Anorexie und Hyperphagia, geeignet ist.

23. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18,

einschließlich einer Amid-Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, in der Y mit -CN substituiertes Phenylen, X -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, Z eine Einfachbindung, R<sup>1</sup> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> H, W -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O- und A, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> eine Bedeutung gemäß Anspruch 1 aufweisen, sowie deren Salze,

zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Fortpflanzungsstörungen, Gedächtnisstörungen, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.



24. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18,

5

einschließlich einer Amid-Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, in der Y mit -CN substituiertes Phenyl, X -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, Z eine Einfachbindung, R<sup>1</sup> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> H, W -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O- und A, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> eine Bedeutung gemäß Anspruch 1 aufweisen, sowie deren Salze,

10

zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, und Gonitis geeignet ist.

15

20

25. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 19 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 18, in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

25

26. Arzneimittel, enthaltend

30

einen ersten Wirkstoff, der aus den Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder den Salzen gemäß Anspruch 18, einschließlich einer Amid-Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, in der Y mit -CN substituiertes Phenyl, X -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, Z eine Einfachbindung, R<sup>1</sup> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-

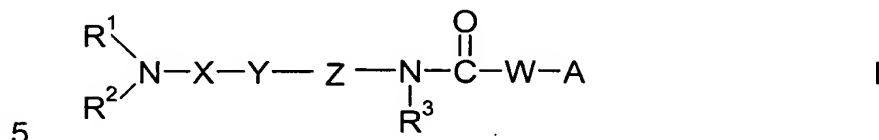
Atomen,  $R^2$  und  $R^3$  H, W -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O- und A, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> eine Bedeutung gemäß Anspruch 1 aufweisen, sowie deren Salze, ausgewählt ist, sowie

5 einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur  
10 Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

## Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



10 in der die Gruppen und Reste A, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Amid. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Anorexie, Hyperphagia und Diabetes.